~~GH 1 1 3~~



Innere Sekretion.

I. Teil.

INNERE SEKRETION.

IHRE PHYSIOLOGISCHEN GRUNDLAGEN UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE PATHOLOGIE.

Von

PROF. Dr. ARTUR BIEDL,
WIEN.

Mit einem Vorwort von Hofrat Prof. Dr. **R. Paltauf**-Wien.

Zweite, neubearbeitete Auflage.

Erster Teil.

Mit 131 Textfiguren und 20 mehrfarbigen Abbildungen auf 8 Tafeln.



Urban & Schwarzenberg

Berlin
N., Friedrichstraße 105b

Wien
I., Maximilianstraße 4

1913.


WELLCOME
HISTORICAL
MEDICAL
LIBRARY

Vorwort zur ersten Auflage.

Die zunehmende Kenntnis der inneren Sekretion hat unser Wissen über die feineren Vorgänge im tierischen Organismus und die Beeinflussung von Organtätigkeiten ganz wesentlich erweitert und vertieft; neue Zellstrukturen, selbst bis dahin unbekannte Organe, die Funktionen längst bekannter, aber in ihrer Tätigkeit rätselhafter Organgebilde wie der Drüsen ohne Ausführungsgang wurden entdeckt und vor allem wurde der Umfang der chemischen Vorgänge im gesunden und kranken Organismus richtig bewertet, für die Wechselwirkung von Organtätigkeiten durch chemische, bald fördernde, bald hemmende Zellprodukte positive Beweise gefunden. An die Stelle der in ihrem Wesen doch immer unklar gebliebenen nervösen Reize, Reflexe u. dgl., die fernliegende Organe beeinflussen sollten, treten chemische Stoffe resp. der Ausfall ihrer Beeinflussung. Bekanntlich führte die erste aus der Klinik und durch das Experiment gleich fest fundierte Tatsache der schweren Folgen nach Exstirpation des Schilddrüsenapparates zu einem vehementen Kampfe mit einem hervorragenden Physiologen, der nur Folgen von Nervenverletzungen und der Operation sehen wollte. Die Gewalt der Tatsachen hat gegen ihn entschieden.

Die Pathologie gewann neue Gesichtspunkte für Krankheitsursachen, namentlich für eine Gruppe krankhafter Zustände, deren völlig dunkle Ätiologie mit der Bezeichnung von „Konstitutionskrankheiten“ verdeckt wurde; *Kundrat* prägte seiner Zeit den Aus-

druck „Vegetationsstörungen“, und nicht selten sind es auch solche, den ganzen Organismus in Wachstum und Ernährung verändernde Störungen, bei denen Habitus, Temperament, Psyche und Intellekt, die ganze Individualität verändert wird, so daß derartige in ihrer „Vegetation“ gestörte Individuen fast eine Art pathologischer Rasse darstellen, indem eines dem anderen ähnelt und sich vom allgemeinen Typus normaler Individuen förmlich abheben.

Die Pathologie gewann ferner positive Beweise für die Existenz bioplastischer Wachstumsreize und Hemmungen, die den eine Zeitlang fast negierten formativen Reizen *Virchows* entsprachen; so erlitt die fast ausschließlich mechanische Vorstellung von pathologischen Wachstumsvorgängen einen argen Stoß und allmählich wurde auch auf anderen Gebieten der formativen Reizwirkung chemischer Substanzen Rechnung getragen.

Bedeutungsvoll ist ferner neben der Tatsache solcher Korrelationsorgane überhaupt die Erkenntnis ihrer Überfunktion, wie eine solche bei den innersekretorischen Organen allem Anscheine nach spontan, allerdings unter Hypertrophie oder tumorartigen Gewebswucherungen auftritt, während wir sonst nur die Fixation dauernder, funktioneller Reize und Ansprüche als Ursache für Organhypertrophien kennen. Wohl werden diese innersekretorischen Hypersekretionen auch als Dystrophien bezeichnet, jedoch fehlt ein Beweis für eine qualitative Abänderung des Gewebsproduktes, im Gegenteil die einfache Reduktion des Drüsenparenchyms oder des Tumors behebt die Störung. Allerdings bleibt die Annahme eines unbekannten Reizes offen, dann sollte aber die dadurch bedingte Mehrleistung eben nur zu seiner Paralysation ausreichen, ausgenommen wir hätten in der Hypersekretion nur ein komitierendes, schädigendes Moment analog z. B. wie die Blutdrucksteigerung bei Hypertrophie des linken Ventrikels der Nephritiker vor uns. Dabei könnte man aber auch zur Annahme kommen, daß es für diese Organe bioplastische Reize im Gewebe gäbe, die denen der autonomen Tumoren fast nahe stünden. Auffallend ist gewiß die bei dieser Gelegenheit auch zu erwähnende Tatsache, daß man bei ausgesprochenen Neoplasien der innersekretorischen Organe, bei Karzinomen (der Schild-

drüse, Hypophyse, Pankreas), bei Tumoren der Nebenniere, ja selbst des Hodens die Folgen einer Übersekretion beobachtet hat, welche bei eventueller Exstirpation verschwanden, daß also die Tumorzellen noch spezifisch sezernierten, wofür wir früher nur wenige unzweifelhafte morphologische Beweise hatten (Kolloid in Schilddrüsenkarzinomen, Gallenproduktion in Leberadenokarzinomen).

Auch die medizinische Wissenschaft als Heilkunde gewann durch die Erforschung der inneren Sekretion beträchtliche Fortschritte. Zunächst darf nicht verschwiegen werden, wie sehr die menschliche Pathologie, die Klinik, dabei nicht nur anregend, sondern vielfach bestimmend eingegriffen hat. Die Aufstellung des Morb. Addisonii, des Myxödems, der Cachexia thyreopriva, der Akromegalie und der Dystrophia adiposo-genitalis bei Hypophysenaffektionen, der zuletzt bekannt gewordenen pinealen Störungen bildeten sozusagen Merksteine und gleichzeitig Wegweiser für die experimentelle Forschung. Zweifellos hat die Diagnostik einschlägiger Krankheitsbilder, die operative Chirurgie nicht minder, eine reale Basis gewonnen, aber auch die innere Therapie hat neue Heilfaktoren kennen gelernt. Ich meine dabei nicht die Auswüchse einer blinden Organotherapie, die wie die modernisierte Form aus der Zeit medizinischen Aberglaubens stammender mysteriöser Tränklein anmutet, zu deren Bereitung man verschiedene Organe von Tieren verwendete, sondern die durch Experiment und Klinik berechtigte Substitutionstherapie, resp. ihre Modifikationen.

Die aussichtsvolle Bekämpfung des Kretinismus, die auf der neu gewonnenen ätiologischen Basis inauguriert wurde, könnte sogar mit der erfolgreichen modernen Bekämpfung mancher Infektionskrankheit in Analogie gebracht werden.

Trotz der großen Fortschritte bleiben noch viele wichtige Probleme ungeklärt; meist sind sowohl die Sekretionsprodukte unbekannt, als die Art ihrer Sekretion, ihrer Einwirkung; denn wenn auch im Adrenalsystem diese Fragen als ziemlich gelöst betrachtet werden können, so gestattet dies doch keinerlei Analogieschlüsse.

Wertvoll ist es für die Forschung, daß die Klinik nicht selten Beobachtungen vom Werte eines Experimentes am Menschen liefert,

so daß hier die theoretisch-experimentelle Forschung mit der Klinik häufig Hand in Hand geht. Beiderseits hat auch die hochentwickelte chirurgische Technik zum Fortschritt wesentlich beigetragen und es dürfte nicht zu weit gegangen sein, gerade den der letzten 20 Jahre mit derselben in einen Zusammenhang zu bringen.

So liegt es bereits in der Natur und im Umfang des Gebietes, auch im Reiz der Neuheit des Themas, daß sich zahlreiche Forscher in allen Ländern, Kliniker, Physiologen und Pathologen, Morphologen, Biologen und Chemiker an der Lösung der Fragen beteiligten; zieht man noch die häufig recht komplizierten Verhältnisse in Betracht, die zu zahlreichen Widersprüchen und Kontroversen Veranlassung geben, die Verschiedenheit der jeweils angewandten Untersuchungsmethoden etc., so darf es nicht wundernehmen, daß der einschlägigen Arbeiten geradezu eine Legion geworden ist. Wohl existieren Sammelreferate, auch Abhandlungen über einzelne Organe oder Probleme, eine zusammenhängende umfassende Behandlung der gesamten „inneren Sekretion" fehlt jedoch noch. So ist es schon von diesem Gesichtspunkte aus zu begrüßen, daß sich ein berufener Autor fand, der sich der großen Aufgabe unterzog, eine Gesamtdarstellung der inneren Sekretion, in ihren physiologischen Grundlagen und ihrer Bedeutung für die Pathologie zu liefern.

Prof. *A. Biedl* hat seit Jahren an diesem Forschungsgebiete regen, aktiven Anteil genommen und sich bei der Lösung der verschiedensten Probleme, bei jedem der in Frage kommenden Organe selbst beteiligt (Schilddrüse und Epithelkörper, verschiedene und wichtige Untersuchungen bezüglich der Nebenniere, der Interrenalkörper bei den Fischen etc., Pankreas, Hypophyse etc.) und hat vor mehreren Jahren bereits die wichtigsten Ergebnisse der Forschung mit eigenen Versuchsresultaten in einer kleinen Broschüre zusammengefaßt.

Seitdem haben sich unsere Kenntnisse neuerdings vermehrt. So erscheint daher der Zeitpunkt für eine monographische Zusammenfassung der Gesamtmaterie auch insoferne glücklich gewählt, als in mehreren Abschnitten festgelegte Tatsachen und geklärte Anschauungen bestehen, wie bezüglich des Schilddrüsenapparates,

der Nebennieren, speziell des Adrenalsystems; auch bei einzelnen Fragen der innersekretorischen Leistungen des Genitalapparates haben sich prinzipiell wichtige Klärungen vollzogen.

Aussee, im August 1910.

Vorwort zur zweiten Auflage.

Kaum ein Jahr war verflossen, seit diese einleitenden Worte zur 1. Auflage geschrieben waren, als bereits das Bedürfnis nach einer 2. Auflage voraussichtlich war, wohl ein eklatanter Beweis, wie willkommen das Werk Biedls war und wie sehr es die zu stellenden Ansprüche befriedigte.

Des Autors Interesse war nie erkaltet und so unterzog er sich mit dem größten Eifer der Arbeit, die zu einer fast völligen Umarbeitung führte. Diese fast vollständige Neubearbeitung erwies sich schon aus dem Zuwachs an neuen Untersuchungen und Einzeldarstellungen als wünschenswert; aber auch die Vervollständigung des Werkes durch Abbildungen machte eine solche allerorts notwendig.

Der Wunsch nach Abbildungen war in den Besprechungen vielfach erhoben worden; es ließ sich nicht in Abrede stellen, daß derselbe Berechtigung hatte. Abgesehen davon, daß es umständlich ist, in morphologischen Handbüchern oder in Spezialabhandlungen der einschlägigen Literatur nachzusehen, ist dies oft fruchtlos oder unmöglich, denn die ersteren hinken, da sie meist in Zeitintervallen erscheinen, den neuen Tatsachen nicht selten nach, und letztere sind oft nicht oder nur teilweise zugänglich. Zudem bietet die Beigabe von Abbildungen den großen Vorteil, daß durch ihre Auswahl aus den einschlägigen Originalarbeiten oder durch Originalabbildungen gerade der gegebenen Darstellung Rechnung getragen werden kann. Bereits in der 1. Auflage war der Grundsatz durchgeführt, alles Einschlägige aus der Anatomie, Histologie und Entwicklungsgeschichte etz. aufzunehmen; somit erschien die Ergänzung durch Abbildungen ganz verständlich.

Die Verleger kamen in dieser Richtung auch in tatvollster Weise entgegen und räumten dem Autor einen weiten Spielraum ein, so daß in dem vorliegenden 1. Teil allein 131 Textabbildungen aufgenommen werden konnten und die Zahl der farbigen Tafeln im Ganzen 14 mit 40 Figuren betragen wird. Darunter befinden sich zahlreiche Originalabbildungen und Originalkurven, welche die geschilderten Krankheitszustände, anatomische und histologische Verhältnisse, physiologische Vorgänge etz. in reichem Maße zu veranschaulichen im Stande sind und dadurch den Wert des Werkes auch als Lehrbuch bedeutend erhöhen.

Umarbeitung und Abbildungen vergrößerten den Umfang auf mehr als das Doppelte und veranlassen, daß das Werk in 2 Teilen erscheint.

Die Vorzüge, welche das Werk bei seinem Erscheinen besaß, die von der Kritik und vom ärztlichen Publikum der Welt kann man sagen (die englische Übersetzung der 1. Auflage ist eben erschienen, eine russische befindet sich in Vorbereitung) anerkannt und betont wurden, sind nicht nur geblieben, sondern noch vermehrt worden. „Die logische Schärfe in der Beurteilung der Resultate, resp. Beobachtungen, die Übersichtlichkeit der Schlußfolgerungen, nicht minder das freimütige Anerkennen bestehender Widersprüche“ sind in der erweiterten Darstellung in der gleichen Weise hervorzuheben.

Auch das vergrößerte Werk ist nicht ausschließlich für die wissenschaftlichen Kreise berechnet. Es wird wie die 1. Auflage dem gebildeten praktischen Arzte eine willkommene Zusammenfassung des ganzen Gebietes der inneren Sekretion bieten und ihm gestatten, exakt und leicht Alles für die Diagnose und die Orientierung in den einschlägigen Krankheitsprozessen und den in Frage kommenden Heilfaktoren Wichtiges sich herauszuholen; auch der vorgeschrittene Studierende der Medizin wird aus demselben neben den festen Grundlagen für das Wissen die für das Studium so komplexer Fragen notwendige Schulung gewinnen können.

Wien, im November 1912.

Prof. Rich. Paltauf.

Inhaltsverzeichnis.

I. Allgemeiner Teil.

II. Spezieller Teil.

I. Allgemeiner Teil.

Geschichtliche Einleitung.

Die Wechselwirkungen der Teile im Tierkörper, die aneinander angepaßte und gemeinsame Tätigkeit der verschiedenen Organe war unter der Bezeichnung Consensus partium eine aus den Erfahrungen der Naturforscher und Ärzte längst erschlossene Annahme. Über die Art und Weise der Verknüpfung der einzelnen Funktionen, über den Mechanismus, welcher dieses Zusammenwirken der entfernten Teile vermittelt, bestanden allerdings ziemlich unklare Vorstellungen.

Erst auf einer hohen Erkenntnisstufe konnte dem logischen Postulate entsprochen werden, diese Vermittlerrolle nur solchen Einrichtungen des Organismus zuzuerkennen, welche sich einerseits in alle einzelnen Organe erstrecken und andrerseits in einer gemeinsamen Zentrale vereinigen. Das Nervensystem repräsentiert in vorzüglicher Weise einen solchen, die Korrelation der Körpertätigkeiten vermittelnden und kontrollierenden Mechanismus. Von den bis in die äußerste Peripherie vorgeschobenen Posten erhält das Zentrum auf dem Wege der zentripetalen Nerven stets Nachrichten und kann auf der anderen Seite durch seine zentrifugalen Bahnen wechselnde Impulse zu den verschiedenen Teilen aussenden. Als man vollends zum Teil schon im 17. Jahrhundert durch *Descartes,* dann aber am Anfange des 19. Jahrhunderts durch die Arbeiten des Wiener Physiologen *Prochaska* den sogenannten Reflexvorgang kennen gelernt hatte, schien das prompte und zweckentsprechende Eingreifen des Zentralnervensystems in die Regulation der Organfunktionen vollkommen sichergestellt.

Durch einen von der Peripherie anlangenden Bericht werden unter Vermittlung des Zentrums, aber ohne Beteiligung des Bewußtseins und des Willens entfernt gelegene Organe in Tätigkeit versetzt, doch nicht wahllos und ungeordnet, sondern den Bedürfnissen des Organismus und den Veränderungen in seiner äußeren Umgebung angepaßt. Auf die Beobachtung gestützt, daß die zum Teil in der Organisation des Nervensystems begründeten, angeborenen und zum Teil im Laufe des Lebens durch Übung erlernten Reflexe zur Regulierung der koordinierten Tätigkeit der mannigfachen Körperteile dienen, erlangte die Annahme des auf nervösem Wege vermittelten Consensus partium allgemeine Anerkennung.

Dieser Vorstellung huldigten auch die Ärzte, wenn sie am Krankenbette Störungen in der Harmonie der Organe wahrnahmen. Funktionsalterationen in den einzelnen Gebieten sollten eben quantitativ und quali-

tativ veränderte Reize liefern und auf nervös-reflektorischem Wege eine von der Norm abweichende Arbeit anderer Teile bedingen und auf diese Weise verschiedene krankhafte Symptome hervorrufen. So entstand die vor kurzem noch allgemein gültige und heute noch nicht völlig verlassene Lehre von den reflektorisch ausgelösten Krankheiten. So wurden — um nur ein Beispiel zu erwähnen — die seit Jahrhunderten schon bekannten Veränderungen, welche der Organismus durch den Ausfall der Funktionen der Keimdrüsen nach der Kastration oder im physiologisch eintretenden Klimakterium erleidet, nicht anders, als durch einen nervösen Reflex entstanden gedacht.

Doch wäre es durchaus verfehlt zu glauben, daß diese in ihrer logischen Konzeption lückenlose und auf fortgeschrittene anatomisch-physiologische Kenntnisse aufgebaute Hypothese die von altersher geltende und alleinige war. Berücksichtigen wir die ganze biologische und allgemein-pathologische Anschauungsweise früherer Zeiten, so wird es uns nur natürlich erscheinen, daß vielfach neben und schon vor der **neuralen** auch eine **humorale Organkorrelation** angenommen wurde.

Schon die uralte Volksmedizin enthielt einzelne therapeutische Maßnahmen und in der frühesten Periode der wissenschaftlichen Heilkunde tauchten solche Vorschläge auf, welche man als Vorläufer der modernen Organotherapie betrachten kann. Im Anschluß an *Hahnemann*s Homöopathie entwickelte sich, diese gewissermaßen übertrumpfend, die Lehre der Isopathie, welche gegen die verschiedensten Organkrankheiten des Menschen die entsprechenden gesunden Organe der Tiere als Heilmittel empfahl und zur Anwendung brachte, so gegen Lungenleiden Fuchslunge, gegen Leberkrankheit Wolfsleber, gegen Augenübel Ochsenaugen usw. Wenn auch die Vorstellungen, auf welche sich solche therapeutische Vorschläge gegründet haben, sicherlich äußerst unklare waren, so steht doch so viel fest, daß es durchaus im Geiste der Humoralpathologie lag, jedem einzelnen Organe einen Einfluß auf die Säftemischung und somit auch auf den ganzen Organismus zuzuschreiben.

Mit der Entdeckung des Kreislaufes (*Harvey* 1628) ist ein neuer Weg kenntlich gemacht worden, auf welchem die verschiedenen Teile des Körpers sich miteinander in Beziehung setzen können. Und doch war in der Zeit der neueren Humoralpathologie, als die veränderte Blutmischung ganz allgemein als Grundlage der Krankheiten betrachtet wurde, für den Consensus partium der Blutweg in verhältnismäßig spärlichem Ausmaße in Betracht gezogen worden. Es lag dies offenbar daran, daß nach den damaligen Vorstellungen die geänderte Blutmischung in erster Reihe durch äußere Einwirkungen und weiters durch die Retention der normalen Ausscheidungen zustande kommen sollte. Man kannte eben nur die von den Drüsen gelieferten, normalen oder pathologischen Absonderungsprodukte, es fehlte aber jede Kenntnis von Stoffen, die in allen, also auch in den nicht direkt absondernden Organen gebildet werden und in das Blut gelangen können. Der Begründer der chemiatrischen Schule, *De le Boë Sylvius*

(1614—1672) macht allerdings Bemerkungen, welche auf die Änderung der Blutmischung durch die Milz, Leber und Nebenniere hinweisen.

Wie *Neuburger (a)*[1]) neuestens nachwies, finden sich bei *Swedenborg* interessante, unseren heutigen Anschauungen sich annähernde Vorstellungen, wie z. B. die Bemerkung, daß Leber und Pankreas eine viel größere chemische Arbeit verrichten, als es nach ihren Ausführungsgängen den Anschein hat, und daß diese Organe in Verbindung mit der Milz die Reinigungsarbeit des Blutes besorgen.

Der Begründer des Vitalismus, *Theophile de Bordeu* aus der Schule von Montpellier, kann wohl der Idee nach als der eigentliche Vorläufer *Brown-Séquards* bezeichnet werden. In seiner Abhandlung „Analyse médicinale du sang", erschienen im Jahre 1775, sprach *Bordeu* den Satz aus, daß jedes Organ als Bereitungsstätte einer spezifischen Substanz dient, die in das Blut gelangt, und daß diese Stoffe für den Organismus nützlich und für seine Integrität notwendig sind. Diese von den einzelnen Organen stammenden spezifischen Ausscheidungen gelangen vielleicht auf dem Wege der Lymphbahnen in das Blut, doch scheint es ihm auch erwiesen, daß das Venenblut der einzelnen Regionen qualitativ große Differenzen aufweist. Die Argumente, auf welche *Bordeu* seine Anschauungen basierte, sind zunächst in seiner Lehre von der Vita propria der einzelnen Körperteile zu finden, stammen aber zum Teile auch aus praktischen Beobachtungen, insbesondere aus der Sexualsphäre. Nach seiner Meinung werden von den Keimdrüsen inzitierende Substanzen an das Blut abgegeben. Die Ausfallserscheinungen bei männlichen und weiblichen Kastraten, die Manifestationen der Pubertät usw. erklären sich aus dem fehlenden oder vermehrten Eindringen des Keimdrüsensekrets in die Säftemischung. Daß *Bordeu* die Bedeutung der Anomalien der Absonderung für die Pathologie vorausahnte, zeigt seine Bemerkung: „C'est aux médecins à suivre et à classer les divers reflux qui surviennent par la faute de chaque organe en particulier."

Die ersten näheren Angaben über den Bau der Drüsen lieferte wohl schon *Malpighi* (1686) und definierte die Drüse als eine geschlossene Höhle mit einem Ausführungsgang. Doch dauerte es nahezu zwei Jahrhunderte bis der Vorgang der Absonderung selbst in den Kreis der Betrachtungen gezogen wurde. *Johannes Müller* war der Erste, welcher in einer besonderen Abhandlung (1830) *(a)* und später in seinem Lehrbuche der Physiologie *(b)* auf Grund ausgedehnter vergleichend-anatomischer Studien die Sekretion, die Bildung einer spezifischen Substanz durch den Chemismus der Organe von der Exkretion oder Ausscheidung, dem Ortswechsel der bereits gebildeten Produkte scharf unterschied. Er kennt absondernde Zellen, absondernde Häute und sezernierende Drüsen. Unter den letzteren erwähnt er auch die als Gefäßknoten oder Blutgefäßdrüsen bezeichneten Organe, die Milz, die Schilddrüse, die Nebennieren, die Thymus und die Plazenta.

---

[1]) Die den Autorennamen beigefügten Buchstaben beziehen sich auf die für die Textstelle herangezogene Arbeit des Autors.

J. Müller meint, daß diese Drüsen ohne Ausführungsgänge „einen plastischen Einfluß auf die in ihnen und durch sie zirkulierenden und in den allgemeinen Kreislauf zurückkehrenden Säfte ausüben; sie haben aber keine Beziehung auf ein Äußeres, wie die anderen Drüsen“.

Die Beziehungen einer echten Drüse auf ein „Inneres“, den Einfluß, welchen ein Organ auf dem Blutwege auf die Blutbeschaffenheit und auf den ganzen Organismus ausüben kann, konnte *A. A. Berthold,* Professor in Göttingen, im Jahre 1849 *(a)* als Erster auf experimentellem Wege demonstrieren. Er entfernte bei Hähnen den Hoden von seinem gewöhnlichen Orte, verpflanzte ihn an eine andere Körperstelle und sah, daß die Hähne mit den transplantierten Hoden „in Ansehung der Stimme, des Fortpflanzungstriebes, der Kampflust, des Wachstumes der Kämme und Bartlappen „Männchen“ bleiben“. Er gelangte zu dem Schlusse, daß „der fragliche Consensus durch das produktive Verhältnis der Hoden, d. h. durch deren Einwirkung auf das Blut und dann durch entsprechende Einwirkung des Blutes auf den allgemeinen Organismus bedingt wird“.

Das Vorhandensein einer „inneren Sekretion“ zum ersten Male bewiesen und ihre Bedeutung erkannt zu haben, ist somit das unbestreitbare Verdienst *Bertholds*.

Nachdem aber die Entdeckung *Bertholds* seinerzeit keine Anerkennung fand — der Physiologe *Rudolf Wagner* konnte die Befunde nicht bestätigen —, wahrscheinlich sogar in weiteren Kreisen unbekannt blieb, wird gewöhnlich *Claude Bernard* als derjenige bezeichnet, welcher im Jahre 1855 *(a)* zum ersten Male den Gedanken aussprach, daß nicht nur die Drüsen durch ihren Sekretionsprozeß, die sécrétion externe, durch welche dem Blute Substanzen entzogen werden, sondern alle Organe des Tierkörpers durch eine sécrétion interne, durch die Abgabe ihrer eigenen Produkte an das Blut die Zusammensetzung des „milieu interne“ verändern können.

Cl. Bernard zeigte an der Leber, daß dieses Organ bei der Gallenbildung eine sécrétion externe, bei der Glykogenie, der Anhäufung des Glykogens und der Bildung des in die Blutbahn sich ergießenden Zuckers eine sécrétion interne aufweist. Er bemühte sich auch für die letztere Sekretion darzutun, daß sie unter dem Einflusse des Nervensystems steht.

Wir sehen also, daß die Beeinflußbarkeit der Blutmischung durch die spezifischen Produkte einzelner Organe bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts zur Genüge bekannt, ja daß schon zur selben Zeit die heutige Bezeichnung eingeführt war, doch wird fast allgemein die Entstehung der **Lehre von der inneren Sekretion** auf *Brown-Séquard* zurückgeführt mit der Begründung, daß er der Erste war, welcher in seinen Vorlesungen an der medizinischen Fakultät in Paris im Jahre 1869 die Ansicht vertrat, daß alle Drüsen, gleichgültig, ob sie Ausführungsgänge besitzen oder nicht, an das Blut nützliche oder notwendige Substanzen abgeben, deren Fehlen krankhafte Ausfallserscheinungen bedingen könne. Erst

20 Jahre später versuchte er es, seine Anschauungen experimentell zu begründen.

Als eigentliches Geburtsdatum der Lehre von der inneren Sekretion kann jene denkwürdige Sitzung der Pariser Société de Biologie am 1. Juni 1889 angesehen werden, in welcher der damals 72jährige *Brown-Séquard (f)* über Versuche berichtete, welche er zum Beweise der Richtigkeit seiner Hypothese mit der subkutanen Injektion von Hodensaft am eigenen Leibe ausgeführt hatte. Er fand, daß nach der Injektion und wie er meinte, offenbar durch diese liquide testiculaire eine überraschende Zunahme seiner physischen Kraft und eine Steigerung der zerebralen Funktionen: Anregung des Appetits, Regelung der Darmtätigkeit und Zunahme der geistigen Leistungsfähigkeit eintrat. In dieser und einer zwei Wochen später erschienenen ergänzenden Publikation waren die tatsächlichen Grundlagen für die Lehre von der inneren Sekretion und zugleich die ersten Versuche eines neuen Heilverfahrens, der Organotherapie oder *Brown-Séquard*schen Methode, gegeben.

Um die Verdienste *Brown-Séquards* richtig zu werten, darf man aber nicht diese Methode allein und noch weniger die Auswüchse, welche sie namentlich anfänglich gezeitigt hat und an denen allerdings *Brown-Séquard* selbst nicht ganz unbeteiligt war, in Betracht ziehen, sondern man muß anerkennen, daß er durch zielbewußte Gruppierung des vorhandenen Tatsachenmateriales die Lehre von der inneren Sekretion, als ein neues Gebiet der Physiologie begründete und überdies bemüht war, die Existenz und Bedeutung der chemischen Wechselwirkung der verschiedenen Organe experimentell nachzuweisen. Seine Anschauungen fanden anfänglich nur in Frankreich und teilweise in England Beachtung, während die deutschen Physiologen und Ärzte sich ihnen gegenüber sehr skeptisch verhielten. Doch darf nicht unerwähnt bleiben, daß *D. Hansemann (a)* bald darauf einen ähnlichen Standpunkt vertrat insoferne, als er gleichfalls einen physiologischen Einfluß der Zellen der verschiedenen Organe aufeinander annahm und diese funktionelle Abhängigkeit als Altruismus der Zellen bezeichnete.

Mit der Aufstellung der Lehre von der inneren Sekretion hat *Brown-Séquard* der Physiologie ein neues fruchtbares Feld der Forschung eröffnet, das Verständnis vieler krankhaften Störungen angebahnt und die Wege einer rationellen, in manchen Fällen sicher wirksamen Therapie gewiesen. Aus unscheinbaren Anfängen ist in der kurzen Frist von zwei Dezennien gleichsam vor unseren Augen ein neues Gebiet der biologischen Forschung entstanden, das bereits bisher viele, früher ungeahnte Aufschlüsse über Lebensvorgänge brachte und nunmehr die Vertreter der verschiedensten Disziplinen zur gemeinsamen Arbeit vereinigt, um die normalen und krankhaft abgeänderten Lebenserscheinungen zu ergründen.

Angesichts des großen Tatsachenmateriales, welches über innere Sekretion angesammelt wurde, haben sich die Anschauungen über das Zustandekommen der Wechselwirkungen der Teile im Tierkörper wesentlich

geändert. Bis vor 20 Jahren waren allein die auf nervösem Wege vermittelten Organbeziehungen bekannt und bis vor kurzem wurden nur diese als bedeutungsvoll gewürdigt. Es bedurfte langer Zeit und vieler Arbeit, um die Existenz chemischer Korrelationen zu beweisen und ihre Rolle in der Ökonomie des Tierkörpers richtig einzuschätzen.

Heute sehen wir, daß die Lehre von der inneren Sekretion in nahezu allen Gebieten der Physiologie und Pathologie einen wichtigen Platz einnimmt, daß sie auch zur Lösung großer Probleme der allgemeinen Biologie herangezogen wird. Nichts ist charakteristischer für den Wandel der Anschauungen, als die Hypothese von *Schiefferdecker (e)* über die Rolle der spezifischen inneren Abscheidung in den Funktionen des Nervensystems, der zufolge „die Einwirkung, welche die von der Nervenzelle ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte während der einfachen Ernährungstätigkeit auf die andere Nervenzelle oder auf die Zelle des Endorganes ausüben, als „trophische“, die Einwirkung, welche die während der spezifischen Tätigkeit ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte ausüben, als „Erregung“ oder „Reiz“ zu betrachten wären“.

Schon die Aufstellung dieser Hypothese zeigt den scharfen Gegensatz zwischen Einst und Jetzt, insbesondere wenn man den vielzitierten Satz von *Cuvier* ihr gegenüberstellt: „Le système nerveux est, au fond, tout l'animal; les autres systèmes ne sont là que pour le servir.“ Früher galt jede Organkorrelation für nervös, heute werden sogar die nervösen Beziehungen als chemisch vermittelte betrachtet.

Definition und Abgrenzung des Begriffes der inneren Sekretion.

Zweierlei Mechanismen sind es, welche bei der geordneten Tätigkeit des komplizierten Tierkörpers in Wirksamkeit treten. Neben der nervösen Verknüpfung, welche offenbar in erster Reihe zur rascheren Durchführung von Anpassungen dient, besteht eine **chemische Korrelation,** indem jedes Organ, jedes Gewebe und in letzter Reihe jede Zelle des Organismus durch den eigenen Chemismus, durch spezifische Sekretionsprodukte unter Vermittlung des zirkulierenden Blutes auf die übrigen Teile einen bestimmenden Einfluß ausüben kann. Auf diese Weise wird die aneinander angepaßte Tätigkeit der Teile des Gesamtkörpers garantiert.

Für die neurale Korrelation liefert der Nachweis verbindender Nervenbahnen eine morphologische Grundlage, auf welcher sich dann erst die physiologische Untersuchung jener Vorgänge aufbauen kann, welche zu einer Tätigkeitsäußerung der vorhandenen Nervenapparate führen. Der nervöse Reflex wird auch zuweilen durch chemische Substanzen ausgelöst. So wissen wir z. B., daß der auf die Oberfläche des Magens abgesonderte

sauere Saft in regelmäßigen Intervallen einsetzende Öffnungen des Sphincter pylori und daß der Darminhalt Bewegungen des Darmkanals veranlaßt. Hier liegt ein Fall von chemisch ausgelöster Fernwirkung vor, welcher an einer inneren Oberfläche durch die Erregung zentripetal leitender Nervenbahnen vermittelt wird.

Die chemischen Boten können aber selbst den Blutweg betreten, um Nachrichten zu anderen Teilen zu überbringen. Eine solche rein humorale Korrelation tritt bei der Bildung des sog. Sekretins in Erscheinung.

Der in das Duodenum eintretende sauere Magensaft, beziehungsweise Chymus erregt in den Epithelzellen der Darmschleimhaut die Produktion einer Substanz, welche dann auf dem Blutwege ohne Vermittlung von Nerven eine Absonderung von Pankreassaft, eine vermehrte Gallenbereitung in der Leber und die Bildung von Succus entericus in den Darmwanddrüsen hervorruft. *Bayliss* und *Starling,* welche diese Vorgänge näher studiert haben, haben für solche physiologische Stoffe, welche als Vermittler zwischen den verschiedenen Körperteilen tätig sind, den Namen **„Hormone“** (von ὁρμάω = erwecken oder erregen) vorgeschlagen. Diese Bezeichnung ist allgemein angenommen worden und wird gleichbedeutend mit Reizstoff oder Beeinflussungsstoff gebraucht.

Alle Organe, welche nachgewiesenermaßen solche, die Funktionen entfernter Teile anregende oder überhaupt beeinflussende Stoffe liefern, sind als hormonbildende Organe zu betrachten. *Schiefferdecker (e)* macht den Vorschlag, sie Beeinflussungsorgane, abgekürzt B-Organe zu benennen. Gebräuchlicher ist die Bezeichnung innersekretorische oder endokrine Organe. Zu einer schärferen Abgrenzung des Begriffes muß aber zunächst betont werden, daß nicht jede durch ein Organ erzeugte Änderung der Blutmischung, nicht jede metakerastische Organtätigkeit als innere Sekretion aufzufassen ist, sondern nur die Produktion chemischer Substanzen. Die Bildungsstätten der morphotischen Elemente des Blutes, die Milz, die Lymphdrüsen und das Knochenmark, verändern wohl die Blutbeschaffenheit, indem sie durch Abgabe neuer Formelemente die Zahl und das Verhältnis der körperlichen Blutbestandteile regeln; sie sind aber bei dieser funktionellen Leistung nicht als innersekretorische Organe anzusehen.

Wir sind zwar über die Form, in welcher die echten inneren Sekrete, die Hormone, in den einzelnen Fällen in die Blutbahn gelangen, nur sehr mangelhaft unterrichtet, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß ein Hormon als morphologischer Blutbestandteil oder zumindest an einen solchen geknüpft seinen Weg betritt.[1]) Doch müssen wir vorerst noch daran festhalten, daß die zelligen Elemente des Blutes zwar als solche eine innere Sekretion besitzen, doch nicht selbst als innere Sekrete betrachtet werden können. Die innere Sekretion umfaßt nur die im Organstoffwechsel entstandenen chemischen Substanzen.

---

[1]) Neuestens weist *E. Schwarz* in hypothetischer Form darauf hin, daß in den eosinophilen Zellen ein Hormon für die autonom innervierten sekretorischen Zellterritorien enthalten sei.

Von Seite der Morphologen wird allerdings die Berechtigung zu einer derartigen Erweiterung des Gebietes bestritten. Denn wenn auch zugegeben wird, daß die Verarbeitung von aus dem Blute stammenden Substanzen und die Abgabe der Umwandlungsprodukte an das Blut eine allgemeine Eigenschaft aller lebenden Gewebe bildet, so wird doch betont, daß vom morphologischen Gesichtspunkte aus nur bestimmten Strukturen eine echte sekretorische Tätigkeit zugeschrieben werden kann.

Nur solche Gewebe, welche besonders differenzierte Zellen, die sich histologisch als Epithelzellen präsentieren, sei es einzeln, sei es zu geschlossenen Verbänden vereinigt, enthalten, können nach dieser Auffassung wirklich sezernieren. Nicht der Besitz eines eigenen Ausführungsganges, wie ehemals, sondern nur der Aufbau aus epithelialen Elementen charakterisiert eine sezernierende Drüse. Fehlt der Ausführungsgang, ist aber die epitheliale Struktur vorhanden, dann, aber nur dann kann von einer Drüse mit innerer Sekretion gesprochen werden. Zu den innersekretorischen Organen wären demnach die Schilddrüse, die Beischilddrüsen, die Nebenniere nur mit ihrem epithelialen Rindenanteile, die Hypophyse in ihrem drüsigen Abschnitte und die intertubulären Zellhaufen des Pankreas zu rechnen. Andere Gewebe, wie z. B. die sogenannte Karotisdrüse, die Marksubstanz der Nebenniere und das chromaffine Gewebe im allgemeinen würden nicht in diese Gruppe gehören.

An dem letztgenannten Beispiele zeigt es sich aber klar, daß eine solche Einschränkung des Begriffes der inneren Sekretion durch morphotisch-genetische Gesichtspunkte nicht genügend begründet ist und zur Klärung der Frage nicht beiträgt. Denn gerade hier haben wir ein Gewebe vor uns, dessen innere Sekretion unzweifelhaft festgestellt ist, bei welchem wir das Sekretionsprodukt chemisch rein in den Händen haben, und doch kann das chromaffine, Adrenalin sezernierende Gewebe weder genetisch, noch morphologisch als Epithel- oder Drüsengewebe gelten. Wollte man übrigens nur bei der Tätigkeit echter Drüsen, gleichviel ob sie Ausführungsgänge besitzen oder nicht, von einer Sekretion und dann je nach der Richtung, welche das Sekretionsprodukt einschlägt, von einer externen und internen Sekretion sprechen, dann müßte man alle Drüsen als mehrflächige ansehen und weiterhin den Nachweis erbringen, daß beide Arten von Sekretion an dasselbe morphologische Substrat der Drüsenzelle gebunden sind. Nach den vorliegenden Erfahrungen erscheint eine solche Annahme nicht für alle Fälle zuzutreffen. Für die männlichen Keimdrüsen ist es beispielsweise sehr wahrscheinlich, daß ihre innere Sekretion nicht von den spermaabsondernden Elementen, sondern von dem interstitiellen Gewebe besorgt wird.

Vom physiologischen Standpunkte müssen wir annehmen, daß alle Organe außer den ihrer Struktur nach ihnen zukommenden besonderen Leistungen und in weitem Ausmaße unabhängig von ihrer Struktur eine spezifisch produktive Tätigkeit entfalten, eine innere Sekretion besitzen. Wenn für diese *Schiefferdecker (e)* die Bezeichnung „spezifische innere Abscheidung oder Ausscheidung“ vorschlägt, so ist dies im Grunde

genommen nur eine Verdeutschung des Wortes Sekretion. Wir können den eingebürgerten Namen „innere Sekretion" um so mehr beibehalten, als damit zugleich die durch die historische Entwicklung der Lehre begründete Vorstellung verknüpft ist, daß die spezifischen inneren Sekrete als physiologische Hormone für die Tätigkeit anderer Teile und für den Gesamtorganismus von Bedeutung sind, daß sie chemische Korrelationen vermitteln.

Zur genaueren Abgrenzung der innersekretorischen Organe könnte vielleicht der Chemismus bei der Entstehung, ferner die Zusammensetzung und das Endschicksal der von den einzelnen Organen gelieferten Stoffwechselprodukte herangezogen werden. Es ist in der letzten Zeit von mehreren Seiten [*Meltzer (e), Gley (z)*] darauf hingewiesen worden, daß streng genommen eigentlich eine Scheidung zu treffen wäre zwischen solchen Produkten des Chemismus der Organe, welche nur als Endglieder der Zersetzungsvorgänge, als Abbau- oder Nebenprodukte und Schlacken des Organstoffwechsels anzusehen sind und den Blutweg nur zum Zwecke der ehebaldigen Eliminierung betreten, und jenen Substanzen, welche in den einzelnen Organen in spezifischer Weise gebildet werden, in die Blutbahn gelangen und dann in entfernten Organen besondere Funktionen zu erfüllen haben. Nur die letzterwähnten Substanzen wären als echte Hormone aufzufassen, während für die bei jeder Zelltätigkeit sich bildenden Zersetzungsprodukte, welche gewissermaßen nur im Nebenamte Reizstoffe für entfernte Gewebe darstellen, von *Gley* die Bezeichnung Parhormone in Vorschlag gebracht wurde. Angesichts der äußerst spärlichen Kenntnisse über die Bildung der Reizstoffe ist meines Erachtens eine solche Abgrenzung noch kaum durchführbar. Wenn ein gewöhnliches Stoffwechselendprodukt noch chemische Korrelationen im Organismus vermittelt, wenn ihm die im Begriff der Hormone enthaltene Reizwirkung zukommt, dann ist es eben ohne Rücksicht auf seine Abstammung, Zusammensetzung und Endschicksal in einer Richtung als Hormon aufzufassen.

Tatsächlich sehen wir in zahlreichen Fällen, daß gerade die bei jeder Zelltätigkeit sich bildenden Zersetzungsprodukte, welche von den betreffenden Zellen als überflüssige oder schädliche Schlacken schleunigst entfernt werden, an entfernten Stellen des Organismus noch wichtige Funktionen auslösen können.

Diejenigen Tätigkeitsäußerungen, welche gewöhnlich als Folgen einer automatischen Reizung der nervösen Zentralorgane betrachtet werden, sind nicht automatisch, sondern durch Stoffwechselprodukte der Zellen, durch das gemeinsame Erzeugnis der Lebensvorgänge im Protoplasma ausgelöste Effekte. So sind beispielsweise bei der Erstickung die Veränderungen der Atmung und der Herztätigkeit, die Krämpfe der willkürlichen Muskeln und die tonische Kontraktion der Gefäßmuskulatur nur Reizfolgen der im Überschusse kreisenden, weil nicht entfernten Zersetzungsprodukte des Stoffwechsels. Auch die Regulation der normalen Atmung erfolgt durch chemische Reizstoffe. Die von der Peripherie anlangenden nervösen Erregungen können

die Atmung wohl modifizieren, für ihre Regulation reichen sie nicht hin. Es sind vielmehr die während und durch die Gewebstätigkeit entstandenen Schlacken, nach der gut fundierten Hypothese von *Miescher*, die als Endprodukt der Oxydationsprozesse entwickelte Kohlensäure (CO_2), welche die sogenannte automatische Reizung des Atemzentrums besorgt. Der wechselnde Gehalt des Blutes an CO_2 bewirkt eine den jeweiligen Anforderungen des Organismus angepaßte Änderung in der Atmung und in der Zufuhr von Sauerstoff. Steigt die CO_2-Spannung im Blute, dann wird durch Auslösung beschleunigter und vertiefter Atmungen das gesteigerte Bedürfnis der Gewebe nach Sauerstoff befriedigt. Es ist wohl möglich, daß bei übermäßiger Gewebstätigkeit, insbesondere bei angestrengter Muskelarbeit, noch andere im Muskel gebildete, saure Produkte der unvollkommenen Verbrennung, wie die Milchsäure *(Geppert* und *Zuntz)*, den Atemmechanismus beeinflussen, für die normale Atmung ist das allgemeine Protoplasmaprodukt, die Kohlensäure, das dissimilatorisch wirksame Hormon.

Nach *Yandel Henderson* reguliert die Kohlensäure nicht nur die Atmungsbewegungen, sondern ist vielleicht für alle Funktionen des Organismus von ausschlaggebender Bedeutung. Die Körperzellen sind auf ein bestimmtes Kohlensäureoptimum eingestellt, so daß jede Vermehrung oder Verminderung der Kohlensäurespannung in den Körperflüssigkeiten schädlich, sogar tödlich wirken kann.

Es soll aber ausdrücklich bemerkt werden, daß von anderer Seite nicht die Anhäufung der Kohlensäure, sondern der Mangel an Sauerstoff oder auch ein Zusammenwirken beider Faktoren als bestimmend für die Regelung der normalen Atmung angesehen wird.

Das herangezogene Beispiel — es ist nicht das einzige, doch eines der beststudierten — zeigt zur Evidenz, daß Stoffwechselendprodukte bei der Durchführung chemischer Korrelationen eine wichtige Rolle spielen. Es können zweifellos Stoffe der verschiedensten Abstammung und der verschiedensten chemischen Struktur als Reizsubstanzen wirksam sein. Innere Sekrete können durch komplizierte synthetische Prozesse entstehen, sie können aber ebensogut einfache Abbauprodukte sein. Das Wesentliche ist, daß sie in anderen Teilen Funktionsänderungen bedingen und zu diesem Behufe den Blutweg betreten. Es liegt meines Erachtens bisher kein zureichender Grund vor, die Auffassung *Starlings* zu verlassen, derzufolge die Entwicklung der chemischen Korrelation nicht durch die Hervorbringung einer besonderen Substanz, sondern durch die Erwerbung einer spezifischen Empfindlichkeit seitens eines anderen funktionell verwendeten Gewebes zustande kam.

Das einzige allgemein gültige Merkmal der Hormone ist heute nur ein negatives. Sie gehören sicher nicht in die Reihe jener Substanzen, welche man als Antigene bezeichnet und welche nach *Ehrlichs* Auffassung eine zur Verankerung mit dem Protoplasma dienende, haptophore und eine oder mehrere, die spezifischen Wirkungen bedingenden Seitenketten besitzen. Die Hormone haben mit den Antigenen die Wirkun-

gen in minimen Mengen gemein, doch unterscheiden sie sich wesentlich durch das Fehlen der Inkubationszeit und vor allem dadurch, daß sie niemals zur Antikörperbildung Veranlassung geben. Die letzteren negativen Eigenschaften der Hormone werden verständlich, wenn wir ihre physiologische Funktion ins Auge fassen. Die möglichst rasche Vermittlung von Anpassungen und die öftere Wiederholung derselben Leistung sind Aufgaben, die mit Stoffen von Antigencharakter nicht vollführt werden können.

Es ist die Aufgabe der weiteren Forschung, eine nähere chemische Charakterisierung der einzelnen Hormone zu liefern und dann zu entscheiden, ob ihre Wirkungen in der chemischen Konstitution oder in sonstigen physikalisch-chemischen Eigenschaften die Erklärung finden.

Eine große Gruppe von chemischen Anpassungen des Körpers werden allerdings aus der Lehre der inneren Sekretion auszuschließen sein, nämlich alle jene, welche dann in Erscheinung treten, wenn Arzneimittel oder Giftsubstanzen von außen in den Organismus gelangen. Die Forschungen der letzten Dezennien haben uns eine kaum übersehbare Reihe von chemischen Wechselwirkungen kennen gelehrt, welche der Tierkörper den Krankheitserregern und ihren giftigen Produkten, aber auch sonstigen Giften gegenüber als Kampf- und Schutzmittel in Aktion setzt. Ihr Studium hat bereits eine große Wissenschaft, die Immunitätslehre, geschaffen. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß den Entgiftungsprozessen und der Antikörperbildung eine Modifikation der chemischen Tätigkeit der Gewebe zugrunde liegt, daß hierbei eine innere Sekretion der Zellen die wichtigste Rolle spielt. Doch müssen wir schon aus praktischen Gründen der Zweckmäßigkeit die Erörterung der inneren Sekretion auf solche chemische Korrelationen beschränken, welche unter physiologischen Verhältnissen ohne das Hinzutreten äußerer Agentien ausschließlich zwischen den einzelnen Körperteilen zustande kommen.

Eine solche Abgrenzung kann naturgemäß niemals scharf durchgeführt werden, nachdem doch die Organismen niemals für sich isoliert bestehen können und mit ihrer äußeren Umgebung stets in Beziehung treten müssen. Mit der Nahrung gelangen bereits fremde Stoffe in den Körper, werden im Darmkanal durch die reiche Bakterienflora und durch die Verdauungsfermente so verändert, daß schon hier giftige Zersetzungsprodukte entstehen, die dann in die Blutbahn gelangen. Die bei dem Abbau der Nahrungsstoffe, insbesondere des Eiweißes, gebildeten intermediären Giftsubstanzen werden durch die innersekretorische Tätigkeit mancher Organe, vor allem der Leber, unschädlich gemacht. Es ist nur Sache der Übereinkunft und somit einigermaßen willkürlich, wenn diese Entgiftungsprozesse als Maßnahmen des Organismus gegen Autointoxikationen noch in das Gebiet der inneren Sekretion einbezogen werden, während beispielsweise die ganz analoge entgiftende Tätigkeit der Leber gegenüber den sogenannten exogenen Giften nicht mehr hinzugerechnet wird.

Einteilung der inneren Sekretion.

Versuchen wir nun in dem dermaßen abgegrenzten Gebiete der inneren Sekretion eine nähere Einteilung. In Anlehnung an die alte von *Berzelius* inaugurierte Einteilung der echten Drüsensekretion in eine rekrementielle und eine exkrementielle wird auch bei der inneren Sekretion — wenigstens heute noch — eine ähnliche Zweiteilung vorgenommen. Bei dem heutigen Stande der Kenntnisse glaubt man unter dem Begriffe der inneren Sekretion zweierlei subsumieren zu müssen. Erstens eine positive rekrementielle Sekretion, die Produktion von Hormonen, und zweitens eine zuweilen auch als negative Sekretion bezeichnete Tätigkeit der Organe, welche die Entfernung, beziehungsweise Unschädlichmachung solcher im Blute kreisender Stoffe besorgt, welche die Arbeit anderer Teile beeinträchtigen und vielleicht auch den Bestand des ganzen Organismus gefährden könnten. Die letztere Funktion wird in Parallele gestellt zur äußeren Sekretion der sogenannten Exkretionsorgane, wie die Haut, der Darm, die Lunge und die Niere, welche den Körper von nutzlosen und schädlichen Substanzen befreien.

Doch ist ein wesentlicher Unterschied zwischen den zwei Gruppen von Vorgängen sofort ins Auge springend. Während die Exkretionsorgane den betreffenden Stoff aus dem Körper eliminieren, ist dieser Weg in unserem Falle nicht gangbar, denn bei dem Mangel eines nach außen mündenden Ausführungsganges gelangen die dem Blute entstammenden Substanzen zuletzt doch wieder in das Blut zurück. Die Befreiung des Gesamtkörpers kann daher nur so erfolgen, daß die schädlichen Schlacken dem Blute entzogen, im Organ selbst festgehalten oder dort in eine unschädliche Modifikation übergeführt und erst als solche an das Blut abgegeben werden.

Der erstere Modus kommt hauptsächlich jenen Abfallstoffen gegenüber zur Anwendung, welche als geformte Elemente im Blute kreisen. Das auf verschiedene Körperregionen verteilte adenoide oder lymphatische Gewebe, das Knochenmark, die Milz und die Leber sind die Organe, welche die untergegangenen roten und weißen Blutkörperchen, Gewebstrümmer, geformte Pigmente usw. durch eine Art Filterwirkung festhalten und auf diese Weise das Blut von allen unverwendbaren morphotischen Bestandteilen befreien. Die so fixierten Partikelchen erfahren dann sekundäre Veränderungen und liefern das Materiale für andere Körperfunktionen, wie z. B. das Eisen zur Blutkörperchenregeneration, den Farbstoff zur Gallenbereitung.

Der zweite, bei gelösten giftigen Substanzen in Aktion tretende Modus der Unschädlichmachung ist die auf chemischem Wege stattfindende **Entgiftung.** Vielfach handelt es sich auch bei diesem Prozesse zunächst nur um eine Fixation des Giftes und Deposition in den einzelnen Organen. Die Körpersäfte und die Bestandteile der Zellen und Gewebe können

die Rolle von chemischen Schutzmitteln spielen. So können im Blute das Alkali und das Eiweiß, in den weißen Blutkörperchen das Nuklein der Kerne, in der Leber das Glykogen und die Gallensäuren endogene und exogene Gifte binden.

Die Entgiftung im engeren Sinne, d. h. die Umwandlung von Giften in unschädliche Substanzen, wird durch chemische Prozesse der verschiedensten Art, durch Oxydationen und Reduktionen, Hydratation und Dehydratation, Spaltungen und Synthesen etc. vollzogen.

Eine besondere Bedeutung besitzt der Vorgang der Paarung eines Giftes mit einem im Tierkörper normaliter vorkommenden Stoffe. Schon im Jahre 1824 entdeckte *Woehler* die Paarung der Benzoesäure mit dem Glykokoll, einem Abbauprodukt des Eiweißes, zur Hippursäure. *Baumann* konnte (1879) zeigen, daß sich im Tierkörper die aus dem Zerfalle der Eiweißstoffe entstehenden äußerst giftigen Körper phenolartiger Natur mit den aus derselben Quelle stammenden schwefelsauren Salzen zu den im Harne zur Ausscheidung gelangenden ungiftigen Ätherschwefelsäuren paaren. Später sind noch weitere Arten der Paarung bekannt geworden, so mit der aus den Kohlehydraten stammenden Glykuronsäure u. m. a.

Die Orte, an welchen diese Paarungen zustande kommen, sind noch vielfach unbekannt. Von der Hippursäure wissen wir, daß sie beim Hunde und wahrscheinlich auch beim Menschen in der Niere, bei Pflanzenfressern noch in anderen Organen, in der Leber und in der Milz, gebildet wird. Die Synthese der Ätherschwefelsäuren und der gepaarten Glykuronsäuren verlegt *Embden* in die Leber. *Embden* und *Glässner* fanden nämlich, daß die Leber das bei der Bildung der Ätherschwefelsäuren bei weitem in erster Linie in Betracht kommende Organ ist. Geringe Mengen von Ätherschwefelsäure werden aber auch in der Niere und in der Lunge gebildet. Wahrscheinlich ist die Leber auch die Stätte der Glykuronsäurepaarung.

Das bestbekannte Beispiel einer entgiftenden Organfunktion haben wir bei der Harnstoffbildung in der Leber vor uns. Das hauptsächlichste Endprodukt des Eiweißstoffwechsels beim Säugetier, der Harnstoff, kann nur zum geringsten Teile aus einer einfachen hydrolytischen Spaltung des Eiweißmoleküls hervorgehen. Die direkte Entstehung von Harnstoff aus Eiweiß resp. einem Eiweißspaltling ist durch *Drechsel* gezeigt worden, während *Kossel* und *Dakin* in der Leber der Säugetiere ein von ihnen Arginase benanntes Ferment nachgewiesen haben, welches sehr rasch Arginin in Ornithin und Harnstoff zu zerlegen vermag.

Die Hauptmenge des im Organismus gebildeten Harnstoffes verdankt seine Entstehung zweifellos einem synthetischen Prozesse. Über diese Synthese sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Von der einen Seite wird das kohlensaure Ammoniak, von der anderen das karbaminsaure Ammon als Vorstufe des Harnstoffes angesehen. Sicher ist, daß der Tierkörper selbst Ammoniak in bedeutender Menge bildet und daß er von außen zugeführte Ammonsalze in Harnstoff überzuführen vermag. Das Organ,

welches bei der Umwandlung der giftigen Vorstufen in den relativ ungiftigen Harnstoff in erster Reihe beteiligt ist, ist die Leber. Durch die Pfortader gelangt ständig ammoniakhaltiges Blut zur Leber — *Drechsel* konnte das Vorkommen von karbaminsaurem Ammon im Hundeblut nachweisen — und wird dort entgiftet. Der experimentelle Beweis hierfür kann dadurch geführt werden, daß man bei Hunden eine Kommunikation zwischen Vena portae und Vena cava, die sogenannte *Eck*sche Fistel, operativ etabliert und auf diese Weise einen direkten Übergang des Pfortaderblutes in den allgemeinen Kreislauf mit Umgehung der Leber schafft. Bei solchen Tieren treten nach einigen Tagen manchmal spontan, besonders häufig nach Fleischfütterung, schwere Vergiftungserscheinungen, Veränderungen des Sensoriums, Exaltations- und Depressionszustände, klonische und tonische Krämpfe, sowie ein komatöser Zustand ein. Dasselbe Intoxikationsbild kann man auch bei gesunden Hunden durch subkutane Einverleibung von karbaminsauren Salzen hervorrufen. Auf die Fütterung dieser Salze reagieren normale Tiere gar nicht, solche mit *Eck*scher Fistel bekommen dieselben Erscheinungen, wie auf Fleisch. Im Harne werden Ammoniak in vermehrter, Harnstoff in entsprechend verminderter Quantität ausgeschieden.

Durch diese Beobachtungen ist der Nachweis erbracht, daß die Leber bei der Harnstoffbildung eine entgiftende, den Organismus vor der Ammoniakvergiftung schützende Tätigkeit entfaltet.

In einer so günstigen Lage, das wir das krankmachende Gift, das entgiftende Organ und bis zu einem gewissen Punkte auch den chemischen Transformationsprozeß der Entgiftung kennen würden, sind wir allerdings nur in diesem Falle. Zumeist sehen wir beim Funktionsausfall eines Organes bei Tieren und bei Menschen nur Symptome, welche den Gedanken einer Autointoxikation nahelegen. Man darf aber nicht vergessen, daß die nur auf den Symptomenkomplex gegründete Annahme einer Selbstvergiftung des Körpers eigentlich keinen aufklärenden Wert besitzt, solange wir über das giftige Agens nichts näheres wissen.

Während in der ersten Periode der Entwicklung der Lehre von der inneren Sekretion die entgiftende Tätigkeit der Organe zur Erklärung der beim Funktionsausfall beobachteten Erscheinungen nur allzu häufig herangezogen wurde, mußte das wiederholte, vergebliche Suchen nach dem vermeintlichen Gifte doch zu einer wesentlichen Einschränkung dieser Hypothese führen. Sie wird überflüssig, wenn wir das Zustandekommen der Ausfallserscheinungen auf andere Weise zufriedenstellend erklären können. Tatsächlich sind bereits für eine andere Hypothese hinreichende Grundlagen vorhanden.

In jedem Organ ist potentielle Energie angehäuft, als Arbeitsvorrat in spezifischer Weise eingelagert, so daß auf einen adäquaten Reiz die besondere Organleistung in Erscheinung treten kann. De norma ist die potentielle Energie durch Hemmungen gebunden, am Entfalten behindert. Sehen wir nun den Tierkörper mit den Zeichen schwerster Vergiftung, von Schmerzen gepeinigt, von Krämpfen durchwühlt und alle Organe in exzessiver

Tätigkeit, dann könnte schon die naive Betrachtung auf den Gedanken kommen, daß nunmehr die in den Organen angesammelte Energie der Hemmungen beraubt ist, daß jene Fesseln gesprengt sind, welche die einzelnen Teile bisher an der vollen Entfaltung ihrer Kräfte gehindert haben.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß vom Zentralnervensystem nicht nur die zur Aktion notwendigen Anregungen, sondern auch die für die Arbeitsökonomie notwendigen Hemmungen ausgehen. Neu ist aber die Erkenntnis, daß auch manche, im Organismus vorkommenden chemischen Substanzen solche für den Körperbestand nützliche Hemmungen herbeiführen können.

Aus den bedeutsamen Untersuchungen von *Jaques Loeb (a)* wissen wir, daß eine Reihe von Tätigkeiten von Muskeln, Nerven und Drüsen, namentlich die in rhythmischen Kontraktionen sich manifestierende Reizbarkeit der tierischen Muskeln, von der Gegenwart von Na-, K-, Ca- und vielleicht Mg-Ionen in bestimmten Verhältnissen abhängen, daß jeder Wechsel im Verhältnis dieser Ionen die Eigenschaften der Gewebe ändert. Der plötzliche Wechsel kann zur Tätigkeit oder zur Hemmung einer Tätigkeit führen, je nach dem Sinne, in dem das Ionenverhältnis sich ändert.

Die für alle Lebewesen unentbehrlichen Ca-Ionen sind im Sinne einer Hemmung der Muskelkontraktionen wirksam, so daß *Loeb* ausdrücklich bemerkt, daß wir es dem normalen Ca-Gehalte unseres Blutes verdanken, daß sich unsere Skelettmuskeln nicht in beständiger rhythmischer Kontraktion befinden.

Werden nun von einzelnen Organen Hemmungsstoffe für die Tätigkeit anderer Teile geliefert, dann ist es ohne weiteres verständlich, daß das Fehlen des betreffenden Organes, beziehungsweise der von ihm produzierten hemmenden Substanz zu Erscheinungen führen kann, welche das Bild einer Vergiftung darbieten. Nachdem bereits der sichere Nachweis erbracht ist, daß in einzelnen Geweben Substanzen gebildet werden, welche als chemische Boten eine verminderte Aktivität entfernter Teile bewirken, also Hemmungen in den Ablauf der Organfunktionen einschalten, können wir nunmehr die Vergiftungshypothese entbehren und mit der Vorstellung der **hemmenden Hormone** alle Erscheinungen zufriedenstellend erklären.

Die größte Wahrscheinlichkeit erlangt diese Annahme, wenn mittelst der Organsafttherapie positive Erfolge erzielt werden können, wenn es gelingt die nach dem Wegfall einer Organtätigkeit regelmäßig einsetzenden Störungen durch Einverleibung von Organextrakten oder gar von chemischen Stoffen, welche aus dem betreffenden Organe gewonnen wurden, zu verhindern, beziehungsweise die bereits manifesten Krankheitserscheinungen zu heilen.

Aus Versuchen, in welchen die Organsafttherapie wirkungslos war und nur die direkte Substitution des Organes mittelst Transplantation die Ausfallssymptome verhindern konnte, wurde vielfach der Schluß gezogen,

daß in diesen Fällen unbedingt eine entgiftende Aktion vorliegen müsse. Diese Schlußfolgerung ist keineswegs zwingend. Die Organtransplantation ist eine den natürlichen Verhältnissen ziemlich nahekommende Ersatzmethode; bei gelungener Durchführung derselben wird das Organ mit seiner natürlichen Struktur und Funktion dem Körper wiedergegeben. Es hat gewissermaßen nur seinen Standort geändert.

Die Organsafttherapie bildet dem gegenüber nur einen Notbehelf und ist sicherlich nur eine ungefähre und mangelhafte Nachahmung des natürlichen Geschehens. Mit dem Extrakte wird nur die jeweilig im Gewebe vorhandene, wahrscheinlich nicht zu allen Zeiten gleiche und zweifellos äußerst geringe Menge der aktiven Substanz einverleibt, während in der Norm und auch bei gelungener Überpflanzung eine der Berechnung kaum zugängliche Vermehrung durch die ständige Produktion stattfindet.

Hierzu kommt noch, daß man die Summe der wirksamen Substanzen bisher in keinem endokrinen Organe in chemisch reiner und isolierter Form kennt, daher zum Ersatze der Organfunktion die möglichst wenig veränderten Organextrakte in toto einverleiben muß. In diesen Extrakten können aber neben den wirksamen Prinzipien noch giftige Beimengungen enhalten sein, die in vivo nicht vorhanden waren und zum großen Teil erst bei der Gewinnung der Extrakte entstanden sind. Man wird also damit rechnen müssen, daß mehr oder weniger störende, den physiologischen Leistungen des betreffenden Organes sicher nicht entsprechende Nebenwirkungen in Erscheinung treten können. Endlich ist insbesondere in Tierexperimenten, wo man die subkutane oder intravenöse Injektion der Organextrakte bevorzugt, noch der Umstand in Betracht zu ziehen, daß bei der Wiederholung der Zufuhr von artfremden Eiweißstoffen anaphylaktische Vergiftungserscheinungen das Bild komplizieren können. Auf die Gefahr der Anaphylaxie bei der Substitutionstherapie für den Menschen sei hier ausdrücklich hingewiesen und bemerkt, daß mit Rücksicht auf diese für eine chronische Therapie die Verabreichung der Organpräparate per os ceteris paribus stets vorzuziehen ist.

Die Ergebnisse der Organotherapie und die Effekte der einmaligen Einverleibung von Organextrakten gestatten nur sehr bedingte Schlüsse auf den physiologischen Funktionswert des betreffenden Organes und können die Frage nach dem Funktionsmodus — ob positive Sekretion oder Entgiftung — nicht entscheiden.

Angesichts der Schwierigkeiten, welche sich der Annahme einer Entgiftung im Organe selbst entgegenstellen, ist dann eine Verknüpfung von Entgiftung mit Sekretion angenommen worden. Das hypothetische Gift sollte nicht im Organ selbst entgiftet, sondern erst in der Blutbahn mit Hilfe des spezifisch antitoxischen Organsekretes neutralisiert werden. Die Organfunktion wäre somit keine exkrementielle im früher erörterten Sinne, sondern eine positiv sekretorische. Eine Entscheidung zugunsten dieser Theorie kann nur dann gefällt werden, wenn es gelingt, einerseits das

vermeintliche Gift aufzufinden und andrerseits den Vorgang der Giftneutralisation in vitro zu demonstrieren.

Immerhin sehen wir, daß mit der Vertiefung unserer Kenntnisse der in der inneren Sekretionslehre heute noch nicht völlig entbehrliche Begriff der Entgiftung in seinem Geltungsbereiche mehr und mehr eingeschränkt wird, um anscheinend bald vollkommen zu verschwinden.

Die Wirkungsweise der Hormone.

Die Produkte des Organstoffwechsels können nach der Art ihrer Verwendung zwanglos in zwei Gruppen eingeteilt werden: Erstens gibt es Substanzen, welche von ihren Bildungsstätten aus in andere Organe transportiert werden und dort entweder durch ihre stoffliche Beschaffenheit oder als Energiequellen für den Aufbau oder die Leistungen des entfernten Organes dienstbar sind. So werden beispielsweise, wie *Miescher* nachgewiesen hat, beim Lachs die Geschlechtsorgane aus Substanzen aufgebaut, welche von der gleichzeitig schwindenden Muskulatur abgegeben werden. So wird auch der Zucker nicht am Orte seiner Produktion, in der Leber, sondern in der tätigen Muskulatur verbrannt.

Eine zweite Gruppe von Substanzen — das sind die Hormone im engeren Sinne —, übt nur auf die Art und Weise der Verwendung der in den beeinflußten Organen bereits angesammelten Stoffe und Energien einen bestimmten Einfluß aus.

In die erste Gruppe der sog. Verbrauchssekrete wären außer den bereits erwähnten antitoxischen oder entgiftenden vor allem die nutritiven oder produktiven inneren Sekrete einzureihen. Sie bilden das Ernährungsmaterial der Organe, entstammen aus der Nahrung, werden als Assimilationsprodukte durch den Chemismus der Darmwand und der Darmanhangdrüsen gebildet, in die Lymph- bzw. Blutbahn befördert und den verschiedenen Geweben zugeführt. Das resorbierte und im Blut zirkulierende Eiweiß, der aus dem Glykogen in der Leber gebildete Zucker sind solche Verbrauchssekrete. Sie liefern direkt das Material für den Aufbau und die Leistungen der Organe. Allerdings kommt vielen dieser Stoffe noch in gewissem Maße eine Hormonwirkung zu. Sie können nämlich selbst auf jene Prozesse, durch welche sie verarbeitet und aufgebaut werden, einen bestimmenden Einfluß ausüben. So ist es beispielsweise bekannt, daß das in vermehrter Menge zugeführte Eiweiß durch seinen direkten Einfluß auf die Organe eine Steigerung der Eiweißzersetzung auslöst. *E. Heilner* konnte zeigen, daß der Harnstoff nach subkutaner Zufuhr die unmittelbare Ursache für eine vermehrte Eiweißzersetzung ist. *Soetbeer* und *Ibrahim* fanden nach subkutaner Harnsäurezufuhr (im Gegensatz zur Zufuhr per os) eine beträchtliche Erhöhung der Harnsäureausscheidung (abzüglich der eingeführten Harnsäure) und eine starke Vermehrung der Ausscheidung des Gesamtstickstoffes. Es werden demnach durch einzelne Stoffwechselendprodukte jene Vorgänge der Zersetzung, welchen diese Produkte ihre

Entstehung verdanken, weiterhin gewissermaßen automatisch gewährleistet.

Wenn auch in vielen Fällen ein Nährmaterial zugleich Hormonwirkungen entfaltet, so ist doch im allgemeinen eine Abgrenzung der nutritiven Sekrete von den Hormonen durchführbar und nicht ohne Wert. Das differenzierende Merkmal ist in den quantitativen Verhältnissen gelegen. Stoffe, welche Materie oder Energie oder beides liefern sollen, müssen in erheblichen Mengen zur Verfügung stehen. Hormone, welche energetische Prozesse auslösen oder in gewissem Sinne zu beeinflussen vermögen, müssen ihre Wirkungen schon in minimalen Quantitäten entfalten können. In praktischer Konsequenz hiervon werden wir beim Fehlen eines nutritiven Sekretes schon wegen der erforderlichen großen Mengen eine Substitution kaum versuchen, während wir ein Hormon doch häufig durch Zufuhr von außen ersetzen können.

Betrachten wir den Einfluß, welcher durch die Hormone im engeren Sinne auf den Organismus und seine Tätigkeiten geübt werden kann, im allgemeinen, so begegnen wir zwei großen Gruppen von Beeinflussungen, die sich zwar nicht in ihrem Wesen unterscheiden, doch dem praktischen Bedürfnisse entsprechend eine gesonderte Betrachtung nahelegen. Durch chemische Boten können nämlich einerseits der Bau und andrerseits die Leistungen in den korrelativen Gruppen beeinflußt und in bestimmter Weise abgeändert werden. Eine solche Unterscheidung zwischen morphologischen und funktionellen Korrelationswirkungen dürfte im ersten Augenblick einigermaßen befremden, nachdem wir doch überall und allgemein einen vollkommenen Parallelismus zwischen Struktur und Verrichtung postulieren. Sind doch beide nur zwei Seiten eines und desselben Vorganges, die sich nur nach dem Standpunkte des Beobachters verschieden präsentieren. Doch gerade auf den Standpunkt, auf die beim Studium der Erscheinungen in Anwendung gebrachte Methode kommt es an. Eine Zustandsänderung manifestiert sich einmal im Wechsel der Form — sie festzustellen, fällt in das Gebiet des Morphologen —, das andere Mal erscheint sie deutlicher in dem veränderten Chemismus oder in einer Variation der Leistung, deren nähere Erforschung die Aufgabe des Chemikers und Physiologen bildet.

Unsere Methoden sind trotz ihrer bewunderungswürdigen Entwicklung noch einseitig beschränkt. Die Klarlegung einer durch Reizstoffe abgeänderten Nerventätigkeit auf Grund morphologischer Untersuchungen wäre bei dem heutigen Stande unserer Hilfsmittel ein ebenso fruchtloses Beginnen, wie die Feststellung einer Variation im chemischen Getriebe des Organismus oder einer etwaigen Steigerung oder Minderung des Stoffwechsels nach derselben Methode. Andrerseits äußert sich die auf der Basis eines abgeänderten Chemismus entstandene Veränderung kaum irgendwie auf andere Weise prägnanter, als durch die im Gefolge zutage tretenden Differenzen in Größe, Form und Struktur der beeinflußten Organe gegenüber der Norm.

Abgesehen von den in den Methoden gelegenen Gründen ist es vor allem eine Tatsache, welche die getroffene Unterscheidung weiter rechtfertigt. Die meisten innersekretorischen Organe wirken durch ihre Hormone nicht nur im ausgebildeten Organismus, hier zunächst bestimmend auf die Funktion, sondern ihr Einfluß läßt sich auch, und zwar oft deutlicher noch während der Entwicklung, insbesondere solange das Wachstum des Körpers nicht abgeschlossen ist, nachweisen. In diesem Falle tritt die stofflich vermittelte, funktionelle Abhängigkeit zwischen den einzelnen Organen ausschließlich in Veränderungen der Struktur zutage, die Hormonwirkung ist ausschließlich eine **morphogenetische**. Eine solche ist zweifellos bereits in sehr frühen Entwicklungsphasen vorhanden, wenn auch ihr Nachweis im Einzelfalle erheblichen Schwierigkeiten begegnet.

In einer viel günstigeren Lage befinden wir uns gegenüber der zweiten Gruppe der **funktionellen Korrelationswirkungen** der Hormone, nachdem hier analoge Effekte vorliegen, wie sie durch von außen eingeführte pharmakologische Agentien erzielt werden können.

Es handelt sich um Abänderungen der Funktion entfernter Organe entweder im Sinne einer Steigerung oder Minderung ihrer Tätigkeit. Bei der Betrachtung dieser funktionellen Reizwirkungen im positiven oder negativen Sinne ist allerdings zunächst die Frage zu beantworten, ob die Hormone als chemische Boten die differenten Funktionen im Organismus durch eine direkte chemische Beeinflussung der differenten Gewebe modifizieren oder ob die Funktionsänderung nicht etwa indirekt durch Vermittlung des Nervensystems zustande kommt. Etwas schematisch hätten wir dann zu unterscheiden: 1. eine rein hormonale Korrelation durch Abänderung des Chemismus der Gewebe, 2. eine neurochemische oder vielleicht richtiger hormoneurale Korrelation, wobei die Modifikationen der Organfunktionen durch den abgeänderten Nerveneinfluß bedingt werden, der aber seinerseits durch einen veränderten Nervenchemismus herbeigeführt wird. Diesen beiden würde sich 3. die schon lange bekannte neurale Korrelation anreihen, deren Grundlagen sich zwar bei näherer Betrachtung gleichfalls als chemische erweisen, die aber, nachdem die letzteren unserem Nachweise vorläufig unzugänglich sind, schon aus methodischen Gründen eine gesonderte Besprechung beansprucht. Als eine Untergruppe dieser nervösen Korrelationen wäre der neurohormonale Mechanismus anzuführen, durch welchen auf nervösem Wege Abänderungen in der Produktion und Abgabe der einzelnen Hormone ausgelöst werden, die dann erst auf den früher genannten ersten zwei Wegen in den Erfolgsorganen Wirkungen entfalten.

Wir sind heute noch weit davon entfernt, die funktionellen Wechselbeziehungen aller Hormonorgane in das hier aufgestellte Schema klassifizieren zu können. Schon zur Entscheidung der Frage, ob eine Hormonwirkung eine direkte oder indirekt durch das Nervensystem vermittelte ist, bedarf es vieler und eingehender Studien, wie uns die bewunderungs-

würdige Summe von Detailarbeiten lehrt, welche bei einem Hormon, dem Adrenalin, zur Feststellung seines Wirkungsmechanismus aufgewendet werden mußte. Doch lagen die Verhältnisse hier infolge der relativ frühzeitigen Kenntnis der Konstitution der Substanz äußerst günstig. Überdies dürfen wir nicht vergessen, daß es keineswegs feststeht, ja, daß es sogar äußerst unwahrscheinlich ist, daß jedes Hormon sich in dieser Richtung wird eindeutig definieren lassen. Schon bei den Giftsubstanzen können wir mannigfache Ausnahmen von der zuweilen äußerst prägnanten elektiven Wirkung konstatieren. Daß das Adrenalin ein elektiv auf das genetisch verwandte, sympathische Nervensystem wirkendes physiologisches Stimulans darstellt, führte begreiflicherweise zu der Annahme, daß auch für andere Teile des Nervensystems in der gleichen Weise spezifische Hormone existieren. Insbesondere schien das Vorhandensein einer dem Adrenalin funktionell-antagonistisch gegenüberstehenden Substanz im Organismus ein notwendiges theoretisches Postulat. Analog den medikamentösen Adrenalinantagonisten der Pilokarpingruppe, welche ihre Wirkungen ausschließlich entlang dem autonomen Nervensystem entfalten, wurde auch ein physiologisches Autonomin angenommen, ja manche glaubten ein solches im Cholin bereits gefunden zu haben. Solche vorzeitige Verallgemeinerungen waren vielleicht als vorläufige Arbeitshypothesen von Wert, sie müssen aber ihr ephemeres Dasein beschließen, wenn durch exakte Untersuchungen in das dunkle Gebiet zunehmend mehr Klarheit gebracht wird.

Die Feststellung der Angriffspunkte und des Wirkungsmechanismus der einzelnen Hormone wird nicht weniger Arbeit noch erfordern, als die bisher nur an wenigen innersekretorischen Organen, wie die Nebenniere und Schilddrüse, unternommene Untersuchung der Innervationsverhältnisse.

Die nähere Analyse der Hormonwirkungen und die Feststellung der funktionellen Leistungen der einzelnen innersekretorischen Organe wird weiterhin wesentlich kompliziert durch einen Umstand, dessen Erkenntnis wir den Arbeiten der letzten Jahre verdanken. Die endokrinen Organe stehen miteinander in vielfachen innigen Wechselbeziehungen, so daß zwischen einem Beeinflussungsorgan und dem dazu gehörigen Erfolgsorgan noch viele andere Gewebe und Organe eingeschaltet sein können. Indem die Reizwirkung auf das eingeschaltete korrelative Hormonorgan eine fördernde oder hemmende sein kann, ist es begreiflich, daß wir für die wahrnehmbare Abänderung der Funktion des Erfolgsorganes in manchen Fällen eine hinreichende Erklärung der Genese heute noch nicht geben können.

Sowohl die durch die Hormone angeregten und beeinflußten morphogenetischen Vorgänge, als auch die funktionellen Reizwirkungen vollziehen sich naturgemäß auf dem Boden eines veränderten Chemismus. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, ergibt sich eine andere Einteilung der Hormone.

Wenn wir uns auf den Boden jener Anschauungen stellen, welche *E. Hering* über die chemischen Vorgänge in der lebenden Substanz entwickelt hat, dann genügt es, nach der Wirkungsweise nur zweierlei Reizstoffe, die **assimilatorischen und dissimilatorischen Hormone** anzunehmen. Die ersteren begünstigen die anabolische Phase des Stoffwechsels, alle jene Vorgänge, die zum Aufbau der lebenden Substanz führen, die letzteren wirken in der katabolischen Phase, indem sie den Zerfall der lebenden Substanz herbeiführen, beziehungsweise begünstigen. Jede assimilatorische Erregung bedingt überdies eine Hemmung der Dissimilation und vice versa.

Alle bisher bekannten Hormonwirkungen können zwangslos in diese zwei Kategorien untergebracht werden. So haben wir bei der Wachstumsförderung die Tätigkeit eines assimilatorischen Hormons vor uns, das zugleich einschränkend auf den dissimilatorischen Zerfall einwirkt, und bei der Wachstumshemmung liegt das Umgekehrte vor. Jede Steigerung einer normalen Tätigkeit, sei diese eine vermehrte Sekretion oder eine verstärkte Muskelaktion oder eine anderweitige Mehrleistung, geht mit einer verstärkten Dissimilation einher, die durch ein dissimilatorisches Hormon ausgelöst werden kann. Hierbei wird aber noch das Folgende zu erwägen sein. Es kann auch im Organismus keine Arbeit kostenlos durchgeführt werden. Solange Stoffwechselgleichgewicht besteht, muß jedem Zerfalle ein Wiederaufbau naturnotwendig folgen. Solange keine Erschöpfung eintritt, wird schon während der Mehrarbeit eine ständige Regeneration der lebenden Substanz und somit eine Restitution des Arbeitsvorrates stattfinden. Mit dem Aufhören der dissimilatorischen Erregung erlangt die Assimilation das Übergewicht und bei öfterer Wiederholung derselben Prozesse tritt dann die aus einer großen Reihe von Erfahrungen wohlbekannte Arbeitshypertrophie der Organe in Erscheinung.

Hier wäre an eine interessante Beobachtung von *Kronecker* und *Cutter* zu erinnern. Diese Autoren fanden, daß bei der Übung der unteren Extremitäten durch Bergsteigen auch die hierbei völlig unbeteiligten oberen Extremitäten eine in der Bicepsgruppe nachweisbare Zunahme der Muskelkraft aufwiesen. Diese Steigerung der Leistungsfähigkeit ohne vorangegangene direkte Übungsarbeit, die bei Wiederholung desselben Vorganges sicherlich zu einer „Arbeitshypertrophie ohne Arbeit" führen wird, ist wohl kaum anders verständlich, als durch die Annahme, daß der sekundär vermehrte assimilatorische Anbau durch einen chemischen Boten auch in solchen Organen begünstigt wird, welche vom dissimilatorischen Zerfall nicht direkt betroffen waren.

Die als Funktion des Nervensystems schon lange bekannten, aber auch durch chemische Substanzen auslösbaren Hemmungen mancher Organtätigkeiten sind durch eine Assimilationssteigerung und gleichzeitige Dissimilationsbeschränkung ebenso leicht verständlich, wie das Einsetzen von Tätigkeiten bei den entgegengesetzten Vorgängen in der lebenden Substanz. Der englische Physiologe *W. Gaskell (a)* hat schon vor einer Reihe

von Jahren darauf hingewiesen, daß die als Schulbeispiel der Hemmung dienende Wirkung des Herzvagus unter der Annahme einer assimilatorischen Aktion dieses Nerven ebensowenig mystisch und unerklärlich ist, wie die Wirkung eines Bewegungsnerven, als dissimilatorisch erregende. Es sprechen in der Tat eine Reihe von Gründen dafür, daß die bei der Vagusreizung im Herzmuskel auftretenden chemischen Veränderungen assimilatorischer Art sind. Als solche können angeführt werden: die Zunahme der Kraft und Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, seine gebesserte Erregungsleitung nach der Vagusreizung und insbesondere die nachgewiesene positive Stromschwankung, welche im Gegensatze steht zu der bei der Aktion von Bewegungsnerven einsetzenden und als Zeichen der Dissimilation aufgefaßten negativen Schwankung.

Wir werden somit unter einem hemmenden Hormon einen chemischen Boten verstehen, welcher in einem entfernten Organe den Assimilationsprozeß anregt. Wir werden dann die nach dem Wegfall dieses Hormons einsetzende gesteigerte Tätigkeit (Muskelkrämpfe, Sekretionen usw.) als Zeichen der nunmehr uneingeschränkt waltenden Dissimilation betrachten können.

Mit der geschilderten Einteilung der Hormone nach ihrer Wirkungsweise ist natürlich bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nur ein Schema gegeben, in welches die tatsächlichen Daten vielfach erst eingetragen werden müssen. Die letzteren sind leider noch sehr spärlich und nach mancher Richtung der Korrektur bedürftig.

Erkenntnisquellen und Untersuchungsmethoden.

Die Beobachtungen am Menschen bilden zweifellos die älteste und wichtigste Erkenntnisquelle für die innersekretorische Bedeutung und Leistungen der einzelnen Organe.

Die operative Entfernung der Keimdrüsen, die Kastration beim Manne, war gleichsam ein am Menschen vielfach ausgeführtes Experiment, in welchem die Folgen des Wegfalles einer Organtätigkeit klar zutage traten. Es mußte natürlich auffallen, daß die Kastration nicht nur von dem gewünschten Erfolge des Aufhörens der Geschlechtsfunktionen, sondern auch noch von anderen Erscheinungen begleitet war, welche auf eine tiefgreifende Umänderung des gesamten Organismus hinwiesen. Man kannte diese Veränderungen sehr genau und verwertete sogar schon lange die Erfahrung, daß die Kastration zu einem gesteigerten Fettansatz führt, planmäßig bei Tieren zum Zwecke der Mast. Die naheliegende und vielleicht ursprünglich angenommene Deutung der im Gefolge der Kastration auftretenden somatischen und psychischen Modifikationen als Folgen einer geänderten Säftemischung wurde aber, wie wir bereits in der geschichtlichen Einleitung gesehen haben, durch den Fortschritt der anatomisch-physiologischen Kenntnisse immer mehr verdrängt. Mit dem Nachweise der innigen Beziehungen der

einzelnen Organe zum Zentralnervensystem trat die Hypothese der ausschließlich nervösen Organkorrelation völlig in den Vordergrund. In den Kastrationsfolgen erblickte man nur Zeichen der geänderten Tätigkeit des Nervensystems.

Das nähere Studium des Baues der einzelnen Organe führte dann zu einer besseren Kenntnis der spezifischen Leistungen, konnte aber in bezug auf die innersekretorische Tätigkeit selbst bei den als Drüsen ohne Ausführungsgang benannten Organen nur mehr oder minder gut fundierte Hypothesen ergeben.

Die erste Erfahrungstatsache über die Funktion eines dieser rätselhaften Organe, die Kenntnis der Lebenswichtigkeit der Nebennieren, verdankt die Physiologie der menschlichen Pathologie. Es ist das unsterbliche Verdienst von *Thomas Addison* (1855), ein von ihm am Menschen beobachtetes Krankheitsbild auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes mit der Zerstörung der Nebennieren in Zusammenhang gebracht zu haben.

Die Erfahrungen der menschlichen Pathologie, der Vergleich der klinisch wahrnehmbaren Erscheinungen mit dem Obduktionsbefunde bildeten auch weiterhin die wichtigsten Fundamente, auf welche sich die Lehre von der inneren Sekretion aufbauen konnte. Es sei hier nur an die Krankheitsbilder einerseits des Myxödems, andrerseits der *Basedow*schen Krankheit und der Akromegalie erinnert, aus welchen die Physiologie der Schilddrüse, beziehungsweise der Hypophyse so wichtige Aufklärungen gewann. Während bei der *Addison*schen Krankheit und dem Myxödem destruktive oder allgemeiner hypoplastische pathologische Vorgänge zu einer Herabsetzung der Tätigkeit bestimmter Organe und zu Krankheitssymptomen führen, spricht bei der *Basedow*schen Krankheit und ebenso bei der Akromegalie der pathologisch-anatomische Befund für eine Hyperplasie der Schilddrüse, beziehungsweise der Hypophyse, und es bieten somit diese Erkrankungsformen Beispiele einer gesteigerten Tätigkeit, einer Hyperfunktion der betreffenden innersekretorischen Organe dar.

Daß auch heute noch die Klinik eine lange nicht erschöpfte Quelle neuer Erkenntnisse darstellt, kann angesichts der Tatsache, daß genaue Schilderungen von Krankheitssymptomen mit exakten anatomischen Untersuchungen verbunden, immer wieder neue, chemisch vermittelte Zusammenhänge zwischen den einzelnen Organen aufdecken, kaum geleugnet werden. So haben wir in dem von *A. Fröhlich* (1901 *(a)*) beschriebenen Typus der Hypophysenerkrankungen, der Dystrophia adiposogenitalis, neue Auskünfte über die Beziehungen der Hypophyse zum Stoffwechsel erhalten.

Die operative Chirurgie am Menschen lieferte nicht nur Beiträge zum Ausbau der Lehre — es sei nur an die Cachexia strumipriva und die Tetanie nach Kropfexstirpationen erinnert —, sondern sie kann auch mitunter bei der Entscheidung strittiger Fragen ausschlaggebend werden. Bei-

spiele hierfür geben die operative Behandlung des Morbus Basedowii und die Exstirpation von Hypophysistumoren bei der Akromegalie.

Neben der klinischen Pathologie und der pathologischen Anatomie bietet die experimentelle Pathologie heute noch mehr, als es von jeher der Fall war, im Tierversuch die wichtigste Methode zum Ausbau der Lehre und zur Klarstellung innersekretorischer Vorgänge dar.

Addisons Entdeckung gab die erste Anregung zu planmäßigen Tierversuchen, in welchen durch Exstirpation oder Zerstörung der Nebennieren zunächst die Pathogenese des Morbus Addisonii aufgeklärt werden sollte, die aber auch über die Physiologie der Nebenniere Licht verbreiteten. Die seither unternommenen Versuche der Exstirpation verschiedener Organe haben vor allem die Frage der Lebenswichtigkeit der einzelnen Organe entschieden. In den durch den Ausfall der Organtätigkeit bedingten Symptomen sind aber weiterhin sichere Hinweise auf die normale Funktion gewonnen worden. Die besonders bedeutsame innersekretorische Funktion des Pankreas ist zunächst durch die Exstirpationsversuche von *v. Mehring* und *Minkowski* aufgedeckt worden. In neuester Zeit gaben die gelungenen Hypophysenexstirpationen bei Tieren schätzenswerte Ergänzungen der klinischen Beobachtungen über die Funktion des Hirnanhanges.

Ein besonderer Vorteil der Exstirpationsversuche an Tieren gegenüber der pathologischen Destruktion am Menschen ist die Möglichkeit der Wahl des günstigsten Versuchsobjektes und der genaueren Lokalisation der Zerstörung auf einzelne Gewebsanteile eines zusammengesetzten Organsystems. Dieser Möglichkeit verdanken wir die Aufklärung über die funktionelle Bedeutung der Glandulae parathyreoideae. Den Wert des Exstirpationsversuches an verschiedenen Tierarten werden wir auch bei der Erörterung der Nebennierensysteme kennen lernen.

Eine andere Methode zur spezifischen unblutigen Ausschaltung bestimmter Gewebselemente, die Verwendung zytotoxischer Sera, hat die an sie geknüpften Erwartungen nicht erfüllt. Diese Methode basierte auf den Untersuchungen von *Bordet*, *Landsteiner*, *Ehrlich* und *Morgenroth*, aus welchen hervorging, daß durch die Vorbehandlung eines Tieres mit den roten Blutkörperchen einer anderen Tierspezies im Serum des vorbehandelten Tieres Substanzen, sog. Hämolysine, entstehen, welche die Blutkörperchen der anderen Tierart in vitro und in vivo auflösen. Man konnte also erwarten, daß nach Vorbehandlung mit Zellen oder Extrakten einzelner Organe den Hämolysinen entsprechende Zytolysine, beziehungsweise Zytotoxine gebildet werden, die dann auf chemischem Wege eine spezifische Schädigung, beziehungsweise Ausschaltung der Organe herbeiführen.

Auf diesem Wege sind Zytotoxine für die verschiedensten Organzellen erzeugt und diese Art der funktionellen und anatomischen Destruktion auch an innersekretorischen Organen versucht worden. Die Ergebnisse der zahlreichen Forschungen auf diesem Gebiete waren für die uns

hier interessierenden Fragen keineswegs befriedigende. Die Ausschaltung von Gewebselementen durch spezifisch zytotoxische Sera lieferte im besten Falle nur Ergänzungen der auf andere Weise gewonnenen Erkenntnisse. Das nähere Studium der Zytotoxinwirkungen zeigte übrigens, daß diese Organzellen-Antikörper keineswegs streng organspezifisch sind, daß die zytotoxischen Sera zumeist noch hämolytische und auch auf andere Organe toxisch einwirkende Komponenten enthalten.

Hingegen dürfte nach den schon jetzt vorliegenden günstigen Erfahrungen die Verwendung der elektiv destruktiven Wirkung der Röntgenstrahlen auf gewisse Gewebsformationen noch wichtige Beiträge zur Frage der innersekretorischen Bedeutung einzelner Gewebselemente zu liefern imstande sein.

Bei der Bewertung der Ergebnisse der Exstirpationsversuche müssen die Schwere des operativen Eingriffes, die Störungen der Blutzirkulation, die Verletzungen der Nerven als begleitende und zuweilen die Resultate trübenden Nebenumstände stets erwogen werden. Es muß ferner berücksichtigt werden, daß hier die Organfunktion plötzlich und unvermittelt in Wegfall kommt, daß somit ein vikariierendes Eintreten anderer Organe der gleichen oder verwandten Tätigkeit, welches bei den Funktionsstörungen in der menschlichen Pathologie eine so wichtige Rolle spielt, im Tierversuche kaum erwartet werden kann.

Die partielle Destruktion oder bei paarigen Organen die einseitige Entfernung wird daher schätzenswerte Ergänzungen liefern können. In der kompensatorischen Hypertrophie des Paarlings, sowie etwaiger anderer Organe sind dann deutliche Hinweise auf eine funktionelle Zusammengehörigkeit zu erblicken.

Die kompensatorische oder korrelative Hypertrophie, der anatomische Ausdruck der funktionellen Mehrleistung eines Gewebes, tritt beim Wegfall einer Organtätigkeit zunächst am eventuellen Paarling oder an akzessorischen Organen, sowie an gleich strukturierten Geweben desselben Systems in Erscheinung. Doch können für ungenügend funktionierende Organe mit chemischen Leistungen auch anders gebaute Gewebe vikariierend eintreten und in der weiteren Folge hypertrophieren. Die Hypertrophie der Hypophyse nach der Schilddrüsenexstirpation wäre ein Beispiel hierfür. Endlich können zur Hypertrophie führende Wachstumsvorgänge an einzelnen Organen auch dann zutage treten, wenn ein anderes in chemischer Korrelation stehendes Organ verändert funktioniert, mehr oder weniger Hormone liefert. In diesem Falle findet keine Übernahme einer Ersatzleistung von Seite des hypertrophischen Organes statt. In diese Gruppe wird die Herzhypertrophie bei Thymushyperplasie, beziehungsweise beim Status thymicolymphaticus und das sog. Kropfherz zu rechnen sein. In diesen Fällen kann die Herzvergrößerung durch die ständige Überproduktion von Substanzen, welche das Herz zu vermehrter Arbeit anregen, zustande gekommen sein.

Die Exstirpationsversuche bedürfen, um den vollgültigen Beweis für die innersekretorische Tätigkeit des exstirpierten Organes zu liefern, noch vielfacher Ergänzungen. Es ist nämlich früher gegen dieselben oft der Einwand erhoben worden, daß die nach der Exstirpation auftretenden Erscheinungen nicht ohne weiteres auf den Wegfall der Organtätigkeit zu beziehen wären, sondern vielleicht nur die Folgen unvermeidbarer Nervenverletzungen darstellen könnten. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, daß bei der Entfernung eines Organes Nerven lädiert werden und die auf den Nervenwegen geleiteten zentripetalen Impulse wegfallen oder modifiziert werden. Daß die korrelative Tätigkeit eines Organes keine nervöse oder von seiner etwaigen äußeren Sekretion abhängige, sondern nur eine chemisch vermittelte, innersekretorische sein kann, wird schon durch eine gelungene Autotransplantation bewiesen werden können. Wenn nach der Verlagerung eines Organes an eine andere Stelle, wobei dasselbe seiner topographischen Beziehungen beraubt und aus seinen Nervenverbindungen losgelöst wird, keine Krankheitserscheinungen eintreten, diese aber sofort einsetzen, wenn das verlagerte Organ entfernt wird, dann sind die erwähnten Einwendungen wohl vollkommen widerlegt.

Gelungene Homoio-(Iso-)Transplantationen, wie sie mit den Hoden, Ovarien, Schilddrüse, Nebenniere usw. bereits ausgeführt wurden, wobei es gelang, drohende Krankheitssymptome zu verhüten oder bereits eingetretene wirksam zu bekämpfen, schließen dann die Beweiskette vollständig. Allerdings ist hierbei nicht zu vergessen, daß auch bei einer Transplantation, die zu einer wirklichen Einheilung des Organes führt, die Gefäßversorgung und Ernährung zuweilen doch nicht hinreichen und die Organfunktion schließlich doch versagen kann.

Die Erfahrung, daß auch eine Organimplantation ohne Einheilung vorübergehend den Funktionsausfall zu decken vermag, wies den Weg für eine einfachere Substitution, für die Organotherapie oder die eigentliche *Brown-Séquard*sche Methode. Sie hat zur Voraussetzung, daß das in einem Organ produzierte innere Sekret in dem Gewebe, beziehungsweise in dem Preßsafte desselben enthalten ist. Wenn auch die Menge der in dem Organe vorhandenen aktiven Substanz keine erhebliche sein dürfte, so könnte man doch bei der hochgradigen Aktivität der Ersatzstoffe den gewünschten Substitutionseffekt erzielen, besonders wenn die Zufuhr durch längere Zeit fortgesetzt wird. Die glänzenden Erfolge der Organotherapie bei den durch Wegfall der Schilddrüse bedingten Krankheitszuständen bilden eine Bestätigung der Richtigkeit dieser Annahme. Ähnliche, wenn auch keineswegs so eklatante Resultate sind auch mit anderen Organen erzielt worden, während bei manchen Erkrankungen von endokrinen Organen die stomachale, subkutane, intraperitoneale, selbst intravenöse Zufuhr der Organextrakte, beziehungsweise der aus diesen dargestellten wirksamen Substanzen nur einen geringen, oft kaum wahrnehmbaren substitutiven Wert hatte. Hierbei spielen nicht nur die Methode der Extraktgewinnung und die Art und Weise ihrer Zufuhr, sondern noch andere,

vielfach bisher nicht genauer bekannte Umstände eine ausschlaggebende Rolle. Die Wirkungslosigkeit der mit Hilfe der Organmedikation ausgeführten Substitutionstherapie kann aus den früher erörterten Gründen natürlich nicht als Beweis gegen die innersekretorische Tätigkeit eines Organes angesehen werden.

Preßsäfte und Organextrakte sind aber auch von ihren substitutiven Wirkungen abgesehen bedeutungsvoll für die Erkenntnis der Organfunktion.

Die Extrakte der verschiedenen Organe sind zunächst auf ihre biologische Wirksamkeit vielfach geprüft worden. Man fand nämlich, daß Organextrakte bei ihrer subkutanen oder intravenösen Einverleibung für normale Tiere mehr oder weniger toxisch wirken und zuweilen den Tod der Tiere herbeiführen können. Soweit sich die Toxizität eines Organextraktes nur bei der intravenösen Injektion manifestiert, muß aber berücksichtigt werden, daß hier keine spezifische Wirkung vorliegen muß. Die meisten Gewebe enthalten allerdings in verschiedener Menge gerinnungsfördernde Stoffe, Thrombokinasen, welche intravenös injiziert, intravaskuläre Gerinnungen hervorrufen können. Es wird nunmehr von der Ausdehnung und Lokalisation der entstandenen Thrombosen abhängen, ob die Tiere mehr oder weniger ausgesprochene Funktionsstörungen der Zirkulation und Respiration darbieten oder sogar akut zugrunde gehen. Die Berücksichtigung des Obduktionsbefundes und die Untersuchung der Blutgerinnbarkeit wird vielleicht vor Fehlschlüssen schützen können. Man wird sich überdies stets daran erinnern müssen, daß bei der Verwendung geringerer Dosen, sowie bei der vorsichtigen, äußerst langsam vollführten intravenösen Injektion selbst größerer Mengen von kinasehältigen Gewebssäften zunächst die gerinnungshemmende Aktion, die sogenannte negative Phase, in Erscheinung treten kann.

Die bei der subkutanen oder intraperitonealen Einverleibung wahrnehmbaren toxischen Wirkungen von Organextrakten sind dann als spezifische anzusehen, wenn die Auszüge aus frischen Organen steril zubereitet waren. Aber selbst die so nachgewiesene Toxizität gestattet keineswegs irgendwelche Schlüsse auf die physiologische Wirkung, arbeitet man doch hierbei mit überaus großen Mengen von Substanzen, welche erst durch die mechanische Zertrümmerung, durch den Untergang von Zellen aus dem Zellleibe freigemacht wurden.

Einen bedeutend größeren aufklärenden Wert besitzen jene Wirkungen von Organextrakten, welche als physiologische angesprochen werden können. Durch die Angabe von *Brown-Séquard*, daß dem wässerigen Extrakte von den Hoden, der Liquide testiculaire, eine eigenartige tonisierende Wirkung zukomme, wurde eine große Reihe von Untersuchungen angeregt, um die physiologischen Wirkungen der Extrakte von verschiedenen Organen zu prüfen. Die größte Bedeutung erlangte dann die von *Oliver* und *Schäfer* (1894) gemachte Entdeckung der eigenartigen Einwirkungen von einzelnen Gewebsextrakten auf den Zirkulations-

apparat normaler Tiere. Die Veränderungen des arteriellen Blutdruckes, welche nach intravenöser Injektion gewisser Organextrakte, wie Nebenniere, Hypophyse, Niere, in einer mehr oder minder charakteristischen Drucksteigerung bestehen, während durch andere Organsäfte druckdepressorische Effekte erzielt werden, bildeten sogar die Basis für eine Einteilung der innersekretorischen Organe in hypertensive und hypotensive *(Livon (a).* Schon hier soll aber betont und bei der Erörterung der Wirkungen der einzelnen Organextrakte näher begründet werden, daß mit dem Nachweis einer druckändernden Aktion des Organextraktes keineswegs bewiesen ist, daß das Organ selbst innersekretorisch im gleichen Sinne tätig ist. Zunächst ist zu berücksichtigen, daß man bei den Organextrakten mit einem Gemenge von chemisch nicht näher definierten Stoffen arbeitet und Wirkungen sehen kann, welche nicht auf eine, für ein bestimmtes Organ spezifische Substanz, sondern auf einen oder mehrere, vielleicht vielen Organen gemeinsame Stoffe bezogen werden können. So konnte die depressorische Wirkung vieler Organextrakte auf den Gehalt derselben an einer angeblich drucksenkend wirkenden Substanz, nämlich an Cholin, zurückgeführt werden. Nebenbei bemerkt können Druckänderungen auch den Ausdruck für intravaskuläre Gerinnungen darstellen. Man wird also mit der Annahme einer physiologischen, hämodynamischen Wirkung der einzelnen Organextrakte im ganzen äußerst vorsichtig sein müssen und nur scharf umschriebene Wirkungseffekte als beweisend betrachten können.

Im wesentlichen das gleiche gilt für jene Wirkungen der Organextrakte, welche sich nicht auf den Zirkulationsapparat erstrecken, sondern in der Beeinflussung der Tätigkeit anderer Organe dokumentieren. Das nähere Studium der Extraktwirkungen zeigte, daß manche von ihnen Substanzen erhalten, die auf das Nervensystem, auf die Muskulatur, auf die Drüsenzellen usw. spezifische Wirkungen ausüben. Auch hier wird man auf die zahlreichen Fehlerquellen solcher Versuche stets bedacht sein müssen. Wenn die Wirkungseffekte der Extrakte sich auf Funktionen erstrecken, welche durch den Wegfall des Organs im entgegengesetzten Sinne abgeändert werden, dann allerdings gestatten Extraktversuche Schlußfolgerungen auf die funktionelle Leistung des betreffenden Hormonorgans und bilden weiterhin die feste Basis einer substitutiven Therapie.

Manche Wirkungen von Organextrakten auf bestimmte Gewebe können sich naturgemäß erst bei fortgesetzter Einverleibung einstellen und finden zuweilen auch in Strukturänderungen ihren morphologischen Ausdruck.

Um den strikten Beweis zu liefern, daß in einem Organextrakte ein Hormon, das Produkt der innersekretorischen Tätigkeit des betreffenden Organs, vorliege, müssen eigentlich zwei weitere Postulate aufgestellt werden, deren Erfüllung allerdings heute noch besonderen Schwierigkeiten begegnet. Zunächst ist eine genaue chemische Charakterisierung der aktiven Substanzen erforderlich. In dieser Richtung liegt heute noch ein großes Arbeitsgebiet vor. Das einzige Hormon, das wir chemisch genau

kennen und sogar synthetisch darstellen können, ist das Produkt des Adrenalsystems, das Adrenalin. Genauere Angaben über die chemische Zusammensetzung liegen noch über das Sekretionsprodukt der Schilddrüse vor. Bei allen anderen Organen können wir aus klinischen und experimentell-pathologischen Erfahrungen auf Hormonwirkungen schließen, können auf Grund der Extraktwirkungen das Vorhandensein von Hormonen in den Preßsäften vermuten, doch die chemische Natur dieser Hormone ist noch völlig unbekannt und bildet eine dringende Aufgabe weiterer Forschung. Überhaupt erfordert die chemische Untersuchung der Organ-Preßsäfte, insbesondere mit Rücksicht auf die bisher kaum näher untersuchten, biologisch aber äußerst wichtigen Lipoidstoffe noch weiterhin eine besondere Aufmerksamkeit.

Ein zweites, ebenso wichtiges Postulat bildet der Nachweis, daß die in dem Organextrakte vorhandene wirksame Substanz intravital entsteht und in die Blutbahn gelangt. Daß auch diese Forderung bisher nur in wenigen Fällen Erfüllung fand, hängt in erster Reihe mit unserer Unkenntnis der chemischen Konstitution der Hormone zusammen. Sie macht es erklärlich, daß wir bisher nur für das Adrenalin einige, übrigens auch nicht vollkommen eindeutige Methoden zum chemischen Nachweise im Blute und anderen Körperflüssigkeiten besitzen. Sie werden auch hier durch biologische Methoden ergänzt, während wir in bezug auf die übrigen Hormonorgane ausschließlich auf die letzteren angewiesen sind. Quantitative Methoden zur Bestimmung der Hormone in den Körperflüssigkeiten wären insbesondere auch für den Nachweis der Hyper- oder Hypofunktion der Hormonorgane dringend erforderlich.

Einstweilen sind wir darauf angewiesen, in dem morphologischen Befunde sezernierender Zellen, insbesondere in verschiedenen Stadien der Sekretion derselben, im histologischen Bilde den Nachweis für die intravitale Sekretionstätigkeit zu liefern.

II. Spezieller Teil.

Nachdem im vorangehenden die historische Entwicklung, die physiologischen Grundlagen, die im allgemeinen geltenden Sätze der Lehre von der inneren Sekretion auseinandergesetzt worden sind, sollen nunmehr im folgenden Speziellen Teile die einzelnen innersekretorischen Organe und Gewebe, sowie die Art und Bedeutung ihrer Tätigkeit näher besprochen werden. Auf eine systematische Gruppierung müssen wir allerdings bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse vorläufig noch verzichten. Denn die morphologische Basis, auf welcher eine Einteilung zunächst durchgeführt werden könnte, ist noch nicht genügend ausgebaut. Wir sind zwar von vornherein geneigt und auch berechtigt, jeder Zellform und jeder Gewebeart eine spezifische produktive Leistung zuzuschreiben, doch fehlen noch zumeist die sicheren Nachweise für eine bestimmte innersekretorische Tätigkeit einzelner Zellen und Gewebe, und wir sind noch weit davon entfernt, aus der Gewebsstruktur auf die Art der chemisch-korrelativen Funktion mit jener Sicherheit Schlüsse zu ziehen, wie dies in bezug auf die spezifischen Leistungen der Gewebe bereits möglich ist.

Einer Einteilung auf physiologischer Grundlage, nach der Wirkungsweise der inneren Sekrete, stellt sich die Schwierigkeit entgegen, daß hierbei einerseits die differentesten Organe und Gewebe infolge ihrer in mancher Richtung gleichartigen Wirkung als zusammengehörig betrachtet und andrerseits ein und dasselbe Organ wegen seiner in einzelnen Belangen verschiedenen Wirkung in mehrere Gruppen zugleich eingereiht werden müßte.

Bei dieser Sachlage kann heute nur eine Aufzählung der einzelnen innersekretorischen Organe, eine einfache Registrierung der bisher erlangten Kenntnisse ohne irgendwelche systematische Gruppierung gegeben werden. Für die Reihenfolge kann nur die Bedeutung, welche dem einzelnen Organe auf Grund der heutigen Kenntnisse zuerkannt wird, bestimmend sein.

Mehr dem eingebürgerten Gebrauche, als einer irgendwie begründeten Unterscheidung folgend, sollen zunächst die sogenannten Blutdrüsen, das heißt die Drüsen ohne Ausführungsgang, und dann die sonstigen innersekretorischen Organe besprochen werden. In die erste Gruppe gehören:

die Organe des **Schilddrüsenapparates** (Glandula thyreoidea und Glandulae parathyreoideae),

die Glandula **Thymus,**

die beiden **Nebennierensysteme** (Interrenal- und Adrenalsystem), anhangsweise Karotis- und Steißdrüse, endlich

die **Hypophyse** (Glandula pituitaria und Pars nervosa infundibularis), anhangsweise die Zirbeldrüse (Glandula pinealis).

Die Milz, früher in die erste Reihe der Blutdrüsen gestellt, ist heute vor allem als hämatopoetisches Organ zu betrachten, dessen innere Sekretion keine große Bedeutung besitzt.

Von der zweiten Gruppe werden wir die innersekretorische Tätigkeit

der **Keimdrüsen** und anderer mit dem Generationsprozesse in Zusammenhang stehender Gewebe,

des **Pankreas,**

der **Speicheldrüsen,**

der **Darm- und Magenschleimhaut** und

der **Niere** besprechen.

Die am längsten bekannte innere Sekretion: die Glykogenie und die entgiftende Tätigkeit der Leber werden wir nicht in den Kreis unserer Erörterungen einbeziehen und verweisen diesbezüglich auf die ausführlichen Darstellungen in den Lehrbüchern der Physiologie.

Bei den einzelnen innersekretorischen Organen sollen zunächst die notwendigen morphologischen und entwicklungsgeschichtlichen Daten angeführt, dann die physiologischen und experimentellen Grundlagen ausführlich erörtert und endlich unter Berücksichtigung der am Menschen gesammelten Erfahrungen die Bedeutung für die Pathologie dargelegt werden.

Der Schilddrüsenapparat.

Der Schilddrüsenapparat wird durch zwei, in Bau und Funktion verschiedene Organsysteme, die Schilddrüse, **Glandula thyreoidea** und die Beischilddrüsen oder Epithelkörperchen, **Glandulae parathyreoideae,** gebildet.

Glandula thyreoidea.

Anatomie der Schilddrüse.

Die Schilddrüse des Menschen besteht aus zwei an den Seitenflächen des Kehlkopfes gelagerten Seitenlappen, welche durch ein mittleres Stück den Brückenlappen (Isthmus), miteinander verbunden sind. Fast bei jedem dritten Individuum findet sich ein mittleres Horn, der Processus pyramidalis (Pyramide de Lalouette) vor *(Zoya),* der sich bis zum Körper des Zungenbeins erstrecken kann. In manchen Fällen reicht der Isthmus bis zum 6. Trachealring herab oder er fehlt vollständig. Die mannigfach vorkommenden Abnormitäten in der Größe, Form und Lagerung der Schilddrüse, welche für die Kropfoperation von Bedeutung sind, sind von *Marshall* (1895) zusammengestellt worden.

Akzessorische, vom Hauptorgan örtlich getrennte Schilddrüsenläppchen (Glandulae thyreoideae aberrantes) finden sich in einem dreikantigen Bezirke, dessen Spitze von der Aortenwurzel und dessen Basis vom Unterkieferrande gebildet wird. Für die menschliche Pathologie sind insbesonders die unteren Nebenschilddrüsen als die Grundlagen retrosternaler und intrathorakaler Kröpfe von Bedeutung. [1]) Im Tierexperiment muß mit dem Vorkommen akzessorischer Schilddrüsen gerechnet werden. Auffallend häufig findet man bei Hunden kleine, aus Schilddrüsengeweben bestehende Knötchen im Fettgewebe an der Aortenwurzel (Fig. 1).

Bemerkenswert ist der große Gefäßreichtum der Schilddrüse, welche von 3—5 großen Arterien aus dem Gebiete der Carotis und Subclavia

---

[1]) Zusammenstellung der einschlägigen Fälle bei *Wuhrmann* (1896) und im Sammelreferate von *Kreuzfuchs (b):* Die Struma intrathoracica.

Fig. 1.



Akzessorische Schilddrüse im Fettgewebe an der Aortenwurzel des Hundes. Eig. Präp.

mit Blut versorgt wird. *Tschuewsky* bestimmte mit Hilfe der *Hürthle*schen Stromuhr den Blutstrom in der Schilddrüse beim Hunde und fand, daß

dieses Organ eine außerordentlich große Blutversorgung aufweist.[1]) Nach seiner Feststellung fließt die gesamte Blutmenge des Hundes in einem Tag 16mal durch die Schilddrüse. Die Abfuhr des Blutes wird durch ein mächtiges Venengeflecht vermittelt. Die reichlich vorhandenen Lymphbahnen münden in die tiefen Halsdrüsen. Die relativ spärlichen Nerven stammen zum Teil aus den Ganglien des Halssympathicus, zum Teil sind sie Zweige des Nervus laryngeus superior *(Garnier* und *Villemin).*

Histologie der Schilddrüse.

In einer frühen Entwicklungsperiode ist die Schilddrüse eine zusammengesetzte, verästelte, tubulöse Drüse mit einem Ausführungsgang (Ductus thyreoglossus), der am Foramen coecum der Zunge mündet, aber noch in der Embryonalzeit bis auf einzelne Reste obliteriert. Am Schlusse der Entwicklung bilden sich an den Zellschläuchen vielfach Erweiterungen aus, welche dann durch die wuchernden Gefäße und Bindegewebszüge voneinander getrennt werden. Vom vierten Fötalmonate ab ist diese Ausbildung vollendet *(C. Hesselberg).* Von da ab und in der entwickelten Schilddrüse findet man nur die aus Zerschnürung der embryonalen Drüsenröhrchen und ihrer Ausbuchtungen hervorgegangenen Bläschen oder Follikel, welche jetzt miteinander nicht mehr verbunden sind und keinen Ausführungsgang besitzen.

Die Schilddrüse ist von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, von welcher Fortsätze in die Tiefe sich erstrecken und das Organ in Lobi und Lobuli abteilen.

Das blutreiche Parenchym besteht aus einem bindegewebigen, netzförmig angeordneten Stroma, in dessen Maschen die Drüsenbläschen eingelagert sind. Die einzelnen Follikel, die in der normalen Drüse keine Membrana propria besitzen, sind von allen Seiten von Kapillaren umgeben. Die Gefäße werden, wie neuestens *Wegelin* mit Hilfe der Fibrillenfärbungsmethode von *Bielschowsky-Maresch* gezeigt hat, von feinsten Fasern umsponnen, die von den Kollagenfasern der Schilddrüse abstammen und in ihren Eigenschaften echten Gitterfasern entsprechen. Die Kapillaren liegen den Epithelzellen ganz direkt an, bisweilen stülpen sie, indem sie sich ausbuchten, die Epithelzellen gegen das Lumen vor.

Die Schilddrüsenfollikel sind mit einem kubischen oder zylindrischen Epithel ausgekleidete Hohlräume von wechselnder Größe und Form. Hohes kubisches oder gar Zylinderepithel deuten stets auf eine Hyperplasie hin.

---

[1]) Das Stromvolum pro 100 *g* Organ und pro Minute beträgt in abgerundeten Zahlen für

hintere Extremität . . .	5 cm^3,
Skelettmuskel, Ruhe . .	12 „ ,
Kopf	20 „ ,
Niere	100 „ ,
Schilddrüse	560 „ .

Die Epithelzellen der Schilddrüse enthalten bei Tieren und beim Menschen mit Ausnahme des ersten Lebensmonates im zentralen, dem Follikellumen zugekehrten Saum eine wechselnde Anzahl von kleinen und größeren, stark lichtbrechenden, nach den Reaktionen beurteilt aus ölsäurehältigem Fett bestehende Körnchen, deren Anzahl im Laufe des Lebens bis zum Greisenalter kontinuierlich zunimmt und die mit der Kolloidsekretion nichts zu tun haben, aber vielleicht mit der Bildung des inneren Sekretes der Schilddrüse in Zusammenhang stehen *(Erdheim) (b)*.

Den Inhalt der Follikeln bildet eine eigenartige als Schilddrüsenkolloid bezeichnete Substanz. Diese nur morphologisch, aber nicht chemisch definierte Kolloidsubstanz ist bald mehr fest, bald mehr weich und dünnflüssig, in Wasser, Alkohol, Äther und verdünnten Säuren unlöslich, in Essigsäure und starken Alkalien aufquellend und erweist sich im allgemeinen als acidophil. Sie färbt sich mit sauren Anilinfarbstoffen, insbesondere mit Eosin, zeigt nach der Färbung nach *van Gieson* einen orangeroten Ton, während das Bindegewebe, sowie das Hyalin leuchtend fuchsinrot gefärbt ist. Im allgemeinen wird das Kolloid durch basische Anilinfarbstoffe, sowie durch Hämatoxylin und spezifische Schleimfärbemittel nicht gefärbt, doch erscheint es manchmal leicht basophil. Das Kolloid reicht unmittelbar an den freien Saum der Epithelzellen und füllt auch, abgesehen von zufälligen Vakuolenbildungen, den Follikelraum ganz aus. Gewisse Fixationen, z. B. mit Sublimat, bedingen eine starke Schrumpfung, Retraktion und anscheinende Vakuolisierung im Kolloid. Nach den in unserem Institute durchgeführten vergleichenden Untersuchungen von *Laurence Hermann* ist die beste Fixationsmethode für das Schilddrüsenkolloid 5%ige Karbolsäure.

Neben dem Kolloid, vereinzelten roten Blutkörperchen und Kristallen, sind im Follikel noch normale, gut erhaltene, sowie in verschiedenen Stadien des Zerfalles und der Resorption befindliche Epithelzellen anzutreffen, die zum Teil in toto vom Epithel in das Follikellumen ausgestoßen worden sind, zum Teil von zerfallenen Follikelepithelien abstammen. Diese Epitheldesquamationen sind, wie die mit großer Vorsicht durchgeführte Präparation des Schnittmateriales zeigt, als ein intravitaler Vorgang anzusprechen. Das in den Follikeln eingeschlossene Kolloid wird übereinstimmend von fast allen Autoren als Sekretionsprodukt der Epithelzellen betrachtet. Nur in geringem Ausmaße soll dassselbe auch durch Untergang von Zellen entstehen. *Langendorff (a)* unterschied in den mit *Ehrlich-Biondi* gefärbten Schilddrüsenschnitten Hauptzellen und Kolloidzellen, die ersten ungefärbt, die letzteren rot mit grünen Kernen als funktionelle Zustände des sezernierenden Epithels. Der Sekretionsvorgang in der Schilddrüse wurde seither von mehreren Autoren *(Andersson, Bozzi, Galeotti, Hürthle, L. R. Müller (a), E. Schmid)* genauer studiert. Auf Grund dieser Untersuchungen wird heute wohl allgemein angenommen, daß im Protoplasma der Epithelzellen spezifische Körnchen gebildet werden, welche weiterhin aufquellen und dann in Form von kleineren oder größeren

Tröpfchen aus dem Zellleibe austreten und den Inhalt der Follikel bilden. Entsprechend den einzelnen Phasen in der sekretorischen Tätigkeit der Zellen sind in denselben Strukturveränderungen wahrzunehmen. So findet man neben den gewöhnlichen zylindrischen Epithelzellen mit fein gekörntem Protoplasma große gequollene helle Zellen mit einem kleineren oder größeren Tröpfchen im Protoplasma und endlich schmale, dunkelgefärbte, homogene, auf Flächenschnitten sternförmige Zellen, welche offenbar ihren flüssigen Inhalt bereits abgegeben haben.

Der Follikelinhalt liegt in gut fixierten, am besten in Osmiumessigsäuregemischen oder in $5^{0}/_{0}$iger Karbolsäure konservierten Präparaten dem Follikelepithel überall dicht an. Die manchmal vorfindlichen Vakuolen sind zweifellos Artefacte, welche durch eine Retraktion des Kolloids von der Follikelwandung entstehen. Der ursprüngliche dünnflüssige Follikelinhalt wird mit dem zunehmenden Alter dichter, nimmt an Färbbarkeit zu und erlangt durch Eindickung und sekundäre Veränderungen die eigenartige Kolloidbeschaffenheit. Zuweilen scheiden sich aus der flüssigen Substanz festere Kolloidkörner aus, die einen Teil des Follikellumens ausfüllen.

Nach der treffenden Bezeichnung von *F. Kraus (e)* läßt das Mikroskop die fertige Glandula thyreoidea als eine Vorratsdrüse erscheinen. Schon mit Rücksicht auf die ständige Produktion des Kolloids ist aber anzunehmen, daß ein Teil des Sekretes in die Blutbahn abgegeben wird.

Über die Abführwege des Kolloids bestehen allerdings verschiedene Ansichten. Der Übertritt dieses Sekretes in die Lymph- beziehungsweise Blutbahn kann durch Dehiszenz des Epithels und Durchbruch der Kolloidmasse in die Lymphräume *(Biondi) (a)* oder auf dem Wege von Interzellulargängen *(Hürthle)* und endlich möglicherweise durch osmotische Vorgänge *(Lewandowski) (e)* erfolgen. Sichergestellt ist das Vorkommen einer mit dem Kolloid anscheinend identischen Substanz in den Lymphgefäßen.

Nach den Untersuchungen von *Matsunaga (a)* (unter *Hesse*s Leitung) wird das Kolloid tatsächlich in die Lymphbahnen übergeführt, aber weder durch Schmelzung der Wand, noch durch Berstung in die Lymphbahnen hinein, sondern durch interzelluläre Lymphgänge. Nach parenchymatöser Injektion der Schilddrüse mit wässeriger Berlinerblaulösung und nachträglicher Härtung sieht man die mäßig breiten Lymphgefäße, die in der die Follikel trennenden Bindegewebsschichte verlaufen, sich in eine Anzahl kleinerer Äste verzweigen, welche die einzelnen Follikel umspinnen. Von diesem interfollikulären Lymphgefäßnetz zweigen sich sehr feine Ästchen ab, welche in das Innere der Follikel zwischen die Epithelzellen der Follikelwand eindringen und entweder an der Grenze zwischen Kolloidinhalt und innerem Epithelrand endigen oder einzelne, oft auch mehrere Epithelzellen bogenförmig umfassen. Intrazelluläre Lymphbahnen bilden sich erst dann, wenn die Zellen sekretorisch tätig werden, Vakuolen bilden und sich aufzulösen beginnen, während solche Lymphgänge in den Ersatz-

zellen von vornherein nicht nachzuweisen sind. Bei der Sekretion werden die Zellen der Follikel nach und nach abgestoßen, verwandeln sich zu Kolloid und dieses oder die wirksamen Bestandteile werden dann in die offenen Bahnen der interzellulären und weiterhin interfollikulären Lymphwege abgeführt. Die interlobulären und interlobären Lymphgefäße vereinigen sich allmählich und entspringen als die abführenden Bahnen von dem oberen oder unteren Horn, zuweilen von der ganzen medialen Seite der Drüse, um sich in die oberflächlichen und tiefen cervicalen oder prätrachealen Lymphdrüsen zu ergießen.

An vielen Stellen der Schilddrüse findet man die Epithelzellen nicht nur in einfacher Lage als Auskleidung von Bläschen, sondern in einzelnen Nestern, Strängen oder größeren Haufen zusammenliegend. Namentlich bei jugendlichen Individuen und manchen Tierarten, wie z. B. beim Kaninchen, trifft man die Follikel weniger zahlreich und verhältnismäßig viel intervesikuläres Epithelgewebe. Zuweilen handelt es sich bei diesen Zellmassen um flach getroffene Follikelwandungen oder um kleine seitliche Ausbuchtungen der Follikel. Doch reicht diese Deutung nicht für alle Fälle hin und es ist zweifellos, daß Epithelzellen von demselben Charakter, wie diejenigen, welche die Follikel auskleiden, auch in Form von soliden Massen als intervesikuläres Zellgewebe vorkommen. Eine gewisse Ähnlichkeit dieses Gewebes mit dem Gewebe der Epithelkörper ist unverkennbar und führte manche Untersucher zu der Annahme eines Überganges von Schilddrüse in Parathyreoidealgewebe. Auf diese Frage wird noch später zurückzukommen sein.

Histologische Untersuchungen über die Nerven und Nervenendigungen in der Schilddrüse liegen von *Sacerdotti, Crisafulli, Andersson, Trautmann* und *Briau* vor. Nach *Andersson,* der mit Hilfe der *Golgi*schen Methode gearbeitet hat, ist die ganze Drüsensubstanz von einem reichlichen Geflecht gröberer und zarterer Nerven durchzogen. Die großen Nervenstämme folgen fast ohne Ausnahme den Gefäßen. Aus diesen Stämmchen gehen teils Nerven hervor, die die Gefäße innervieren, teils solche, die an den Follikeln endigen und spezifische Drüsennerven darstellen. Die letzteren dringen in das die Follikel umhüllende Bindegewebsstroma ein und erzeugen dort durch Austausch ihrer Fasern und Teilung der einzelnen Nervenfasern ein dichtes Geflecht feiner variköser Nervenfäden. Aus diesen perifollikulären Geflechten, die dicht an den Follikelwandungen zwischen diesen und den Blut- und Lymphgefäßen gelegen sind, gehen die feinsten Endfibrillen hervor, die, an der Außenseite der Follikel dem Follikelepithel dicht anliegend, auf den basalen Enden der Drüsenzellen öfters knopfförmig angeschwollen endigen. In das Epithel dringen sie niemals ein. Die von *Sacerdotti* beschriebenen Bilder von Ganglienzellen in der Schilddrüse hält *Andersson* für Kunstprodukte.

Die Schilddrüsen weisen in Größe und Struktur Differenzen nach dem Alter und nach der Gegend, in welcher die Individuen gelebt haben,

auf, welche noch späterhin bei der Besprechung des Kropfes näher erörtert werden sollen.

Hier sollen noch einige Daten über die vergleichende Anatomie und Histologie der Schilddrüse angeführt werden.

Bei Amphioxus und Ammocoetes ist die Schilddrüse gabelförmig verzweigt und hat noch eine Öffnung nach dem Pharynx.

Bei Petromyzon ist die Verbindung mit der Schlundhöhle bereits aufgehoben und die Schilddrüse besteht aus einer Anzahl von geschlossenen Bläschen, welche Kolloid enthalten.

Bei den Knorpelfischen ist die Schilddrüse ein ziemlich großes Organ, welches am vorderen Ende der Aorta gegenüber der Gabelung der Kiemenarterien liegt. Histologisch zeigt sie die gleiche Struktur wie die Säugetierschilddrüse. Nach den Untersuchungen von *F. D. Thompson* enthält die Thyreoidea mancher Elasmobranchier nicht nur gewöhnliche Follikel, sondern auch mehrere kleine Körper, welche aus soliden epithelialen Zellmassen zusammengesetzt sind und als Homologa der Parathyreoidea und Parathymus angesehen werden können.

Bei den Knochenfischen liegt die Schilddrüse unterhalb der Vereinigung der Kiemenbogen und umgibt das vordere Ende der Kiemenarterie. Histologisch besteht sie aus wenigen, zerstreuten Bläschen mit niedrigem Epithel.

Bei den Amphibien ist die Schilddrüse am sorgfältigsten beim Frosch untersucht worden. Sie liegt jederseits als ovales Körperchen an einer Stelle, welche aus der Fig. 2 (pag. 44) näher erkenntlich ist. Histologisch besteht die Schilddrüse des Frosches aus einer Reihe von geschlossenen Bläschen, deren Wand mit einer einfachen Epithellage bekleidet ist und in den meisten Fällen kein intervesikuläres Gewebe erkennen läßt.

Bei den Reptilien ist die Schilddrüse in manchen Familien unpaarig, bei den Eidechsen paarig und liegt direkt gegenüber dem Perikard.

Bei den Vögeln findet sich die Schilddrüse als ein paariges Organ nahe bei den großen Gefäßen des Nackens.

Bei den Säugetieren trifft man zum Teil die gleichen anatomischen Verhältnisse wie beim Menschen, bei vielen Arten fehlt jedoch der die zwei Schilddrüsenlappen verbindende Isthmus.

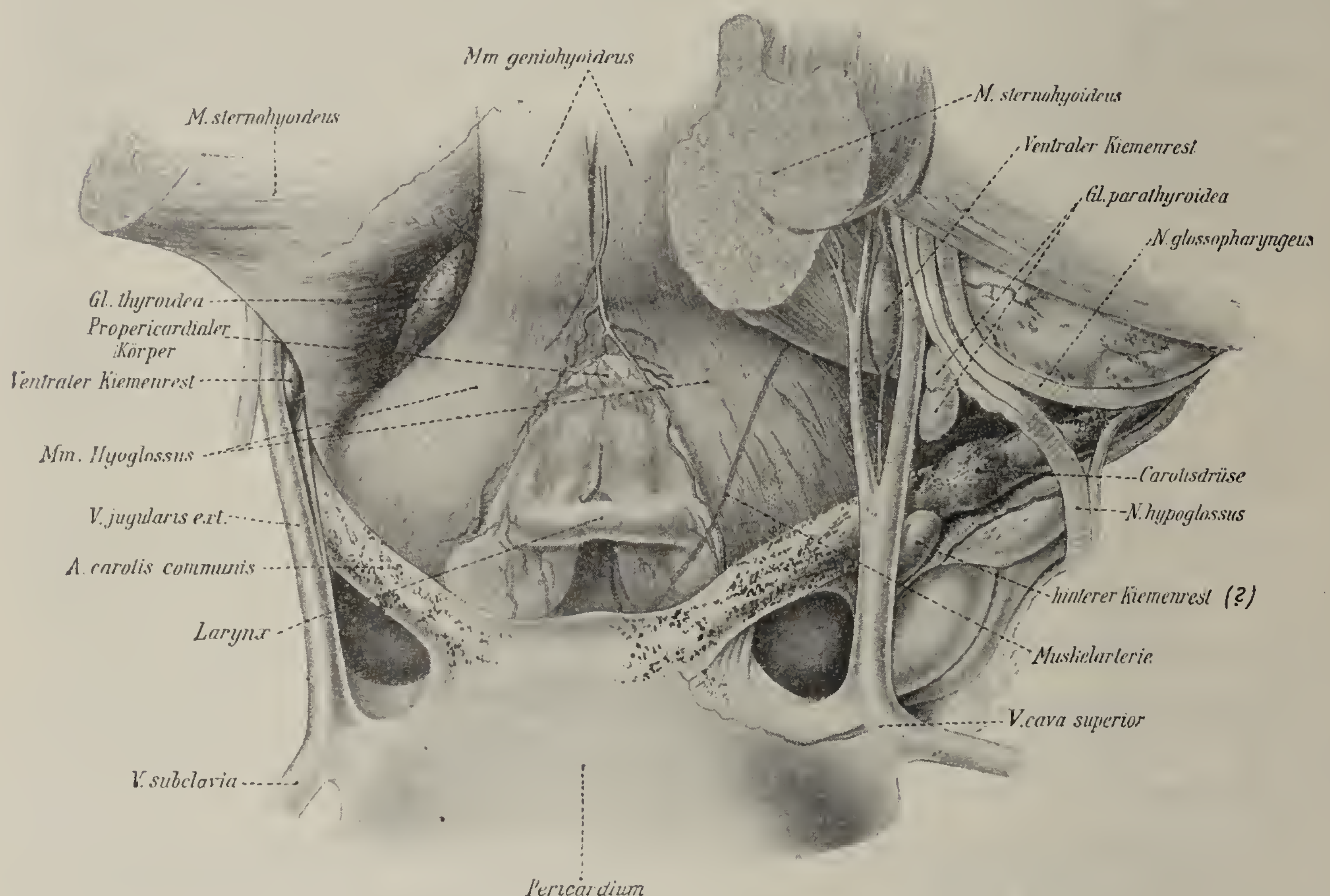
Sekretion der Schilddrüse.

Die Frage der Beeinflußbarkeit des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse durch nervöse Erregungen oder Giftwirkungen bildete wiederholt den Gegenstand näherer Untersuchungen. Es wurde der mikroskopische, sowie der chemische Nachweis einer veränderten, insbesondere gesteigerten sekretorischen Tätigkeit des Organes angestrebt. Die vorliegenden, einander

vielfach widersprechenden Angaben liefern jedoch keine endgültige Entscheidung.

E. Schmid versuchte die physiologische Injektion von Farbstoffen und anderen leicht kenntlichen Substanzen (indigschwefelsaures Natron, Indigkarmin, Ferrocyannatrium) in die Blutbahn, um den Nachweis einer Ausscheidung in der Schilddrüse zu erbringen. Er konnte jedoch nur makroskopisch eine mehr oder weniger intensive Färbung der Drüse, mikroskopisch aber weder in den Epithelzellen noch im Follikelinhalte eine Ausscheidung der Farbstoffe konstatieren.

Fig. 2.



Topographie der Schilddrüse und der branchiogenen Organe bei Rana esculenta. Eig. Präp.

Über die Folgen der Durchschneidung und elektrischen Reizung der Schilddrüsennerven liegen zahlreiche Untersuchungen vor. *Hürthle* gelang es ebensowenig wie später *Briau*, durch elektrische Reizung der Schilddrüsennerven im histologischen Bilde der Sekretion entsprechende Veränderungen nachzuweisen. *Katzenstein* beobachtete nach Durchschneidung des Nervus laryngeus superior und inferior der einen Seite eine histologisch nachweisbare Degeneration der Schilddrüse auf beiden Seiten, doch konnten

nach der Resektion der Drüsennerven weder *Martini* noch *Biagi (a)* irgend eine Differenz gegenüber dem normalen Gewebe, noch auch *A. Exner (a)* eine Differenz im Jodgehalt der Schilddrüse antreffen.

Der Einfluß des Halssympathicus auf die Schilddrüse wurde mit Rücksicht darauf, daß die Resektion dieser Nerven als heilsamer therapeutischer Eingriff beim Morbus Basedowii Empfehlung fand, in zahlreichen Versuchen studiert. *Katzenstein* beschrieb nach Durchschneidung des Sympathicus Verminderung der Sekretion der Schilddrüse und schwere degenerative Strukturveränderungen. *Biagi* fand dagegen nur eine transitorische Vasodilatation, *Lübke* Erweiterung der Follikel, Hyperplasie des Stroma, welche er als Folge der Gefäßerweiterung ansieht. *Casagli* gelangte auf Grund von Versuchen an Kaninchen zum Schluß, daß der Sympathicus weder sekretionsfördernde, noch sekretionshemmende Fasern für die Schilddrüse enthält. Das Organ zeigt wohl nach einseitiger oder doppelseitiger Exstirpation des Ganglion cervicale supremum Zeichen einer verstärkten sekretorischen Tätigkeit, doch nur vorübergehend und offenbar infolge der Gefäßerweiterung, welche die Durchschneidung der vasokonstriktorischen Nerven begleitet.

H. Wiener (a) sah nach Entfernung des Ganglion cervicale infimum eine Abnahme der Zellmasse, eine Atrophie und gleichzeitig eine Abnahme des Thyreoglobulingehaltes der Schilddrüse der gleichen Seite. Die Durchschneidung des 5. und 6. Rückenmarknerven ergab nur eine Abnahme des Schilddrüsengewichtes ohne gleichzeitige Verminderung des Thyreoglobulins, so daß nach diesem Autor die Rami communicantes dieser Rückenmarksnerven als Wurzeln der sympathischen Drüsennerven anzusehen sind, die aber offenbar nur trophische Fasern für die Schilddrüse führen, während die sekretorischen Fasern einen anderen Ursprung haben dürften.

Missiroli (a) fand neuestens, daß die Durchtrennung des Sympathicus beim Kaninchen Funktionsstörungen der Thyreoidea zur Folge hat, die sich in einer gewaltigen Produktion von Granulis in den Epithelzellen und in einer folgenden Ansammlung von Kolloid in den Follikeln äußern. Der Zunahme des Kolloids entspricht dann eine Abnahme der Granula, so daß die Zellen auf einen feinen, den Kern eben noch bedeckenden Protoplasmasaum reduziert werden. Zu gleicher Zeit sind auch Degenerationsformen des Epithels zu sehen. Nach acht Tagen nach der Durchtrennung des Sympathicus beobachtet man, während die Kolloidmasse noch immer vermehrt ist, ein regelmäßiges Zunehmen der Granula und eine Volumsvergrößerung der Zellen. Infolge der Nervendurchschneidung treten auch erhebliche Veränderungen im Stroma der Drüse ein: Hämorrhagien im interstitiellen Bindegewebe und in den Follikeln, perivaskuläres Ödem, Vakuolenbildung in der Tunica media der Gefäße.

Die von *Asher* und *Flack* versuchte experimentelle Beweisführung für die Bildung des inneren Sekretes der Schilddrüse unter dem Einfluß von Nervenreizung wird später noch näher zu erörtern sein.

Nach *Wyss (a), E. A. Schäfer (b), Andersson* sollen die Zellen der Schilddrüse auf Pilokarpin mit ähnlichen Veränderungen reagieren, wie die Zellen echter sezernierender Drüsen. Doch konnte *E. Schmid* niemals einen Unterschied zwischen der pilokarpinisierten und der Kontrolldrüse antreffen. Neuestens zeigte *H. Wiener (a)*, daß das Pilokarpin wirkungslos auf die Schilddrüse ist, das Adrenalin eine Vermehrung des Thyreoglobulingehaltes hervorruft. Besonders wirksam erwies sich die Darreichung von Jodnatrium, welches zunächst eine Thyreoglobulinvermehrung (Hypersekretion) der Schilddrüse, in zweiter Linie eine Unterdrückung der vikariierenden Hypertrophie, wenn eine Drüse früher entfernt wurde, ja sogar wahrscheinlich eine Atrophie hervorrief. Thyreoidin wirkte auf die Schilddrüse im Prinzipe identisch, aber quantitativ viel geringer, als anorganische Jodverbindungen.

Hürthle beschrieb bei Hunden histologische Zeichen vermehrter Drüsentätigkeit nach Unterbindung des Gallenganges und glaubte, daß die in das Blut übergetretene Galle das Schilddrüsengewebe zur Sekretion anrege. Doch konnte *L. R. Müller (a)* diesen Befund an Katzen, die nach der Unterbindung des Gallenganges hochgradig ikterisch waren, nicht bestätigen, bei Hunden wohl eine Vergrößerung der Follikel und kolloidstrumenähnlichen Bau des Gewebes feststellen; diese Veränderungen werden jedoch von ihm, sowie von *Lewandowsky (e)* auf akute Degeneration der Drüse bezogen.

Wanner untersuchte den Einfluß ein- und mehrmaliger Blutentziehung auf das histologische Bild der Thyreoidea beim Kaninchen und fand Veränderungen, welche er auf Steigerung der Funktion bezog, nämlich Abplattung der Hauptzellen, Vermehrung der in Kolloid sich umwandelnden Epithelien, Vergrößerung und pralle Fülle der Drüsenbläschen mit Kolloid.

Roger und *Garnier* fanden im Gefolge von akuten Infektionskrankheiten Vergrößerung und vermehrten Kolloidgehalt der Schilddrüsenfollikel und der Lymphräume, als Zeichen einer verstärkten Schilddrüsentätigkeit; überdies Desquamation der Follikelepithelien und in schweren Fällen vollständiges Fehlen des Kolloids. *De Quervain* konnte bei verschiedenen Krankheiten teils akuter, teils chronischer Art gleichfalls Desquamation beobachten und durch Injektion von Staphylokokken in die Arteria thyreoidea superior von Hunden in manchen Fällen ähnliche Veränderungen erzeugen.

Valentin untersuchte den Einfluß letaler Verbrennungen auf das histologische Bild der Schilddrüse beim Menschen und fand hochgradige Desquamation, Kerndegenerationen und Nekrosen des Follikelepithels; überdies Veränderungen in dem färberischen Verhalten des Kolloids, welches darauf hinwies, daß das Kolloid im Begriffe steht, sich in Mucin umzuwandeln und völlig aufzulösen und resorbiert zu werden. Diese Verän-

derungen dürften den Ausdruck toxischer, im Blute kreisender Substanzen in der Schilddrüse darstellen.

E. H. Waller nimmt auf Grund klinischer Erfahrungen über die Wirkung der Salicylate, insbesondere des Aspirins an, daß diese Substanzen die Schilddrüsentätigkeit eindämmen, beziehungsweise vielleicht nach einer vorübergehenden Steigerung rasch erschöpfen.

Über den Einfluß der Ernährungsweise liegen aus der letzten Zeit einige bemerkenswerte Angaben vor. So bezieht *Watson (a, b)* die von ihm bei Ratten erhobenen namhaften Unterschiede der histologischen Bilder der Schilddrüse (einmal weite, mit Kolloid gefüllte und niedrigem Epithel ausgekleidete Follikel, das andere Mal ein mehr solider Bau mit kubischen Epithelzellen und wenig Kolloid) auf Differenzen in der Zusammensetzung der Kost.

Tanberg (b) erhielt bei der Untersuchung des Einflusses einer einseitigen Fleischnahrung auf die Thyreoidea bemerkenswerte Ergebnisse: er fand bei Ratten, welche drei Monate ausschließlich mit Fleisch gefüttert wurden und vielleicht nur dazu etwas Heu gefressen hatten, eine gesteigerte Proliferation des Epithels in der Schilddrüse, mit Bildung von Knospen und kulissenartigen Vorsprüngen. Die Menge des Kolloids war ein wenig vermindert. Der Autor deutet die gefundenen Veränderungen als Zeichen einer Arbeitshypertrophie und meint, daß ein gegenseitiges Verhältnis zwischen der Funktion der Thyreoidea und dem Eiweißstoffwechsel besteht: durch die gesteigerte Schilddrüsenfunktion wird eine Steigerung des Eiweißstoffwechsels bewirkt, durch eine gesteigerte Zufuhr von Eiweiß wird auf der andern Seite eine Steigerung der Thyreoideafunktion ausgelöst.

Missiroli (b) untersuchte die Thyreoidea bei hungernden und wieder gefütterten Tieren und kam zu folgenden Schlüssen: Wenn man mit der Fütterung aufhört, wird von den Thyreoideafollikeln kein Kolloid mehr ausgeschieden, sondern dieses sammelt sich in den Follikeln an, während das Epithel seine Funktionsfähigkeit verliert. Diese Erscheinungen treten in den verschiedenen Phasen des Hungerns in den Vordergrund, während sie in der Zeit, wo die Tiere ihre eigenen Faeces fressen können, zurücktreten. Bei wiedergefütterten Kaninchen geht die Thyreoidea nach zwei Stunden in einen Zustand der sekretorischen Hyperfunktion über, und nach sechs Stunden entleeren ihre Follikel das Kolloid. Auf Grund seiner Befunde hebt der Autor besonders hervor, daß man bei jeder Thyreoideauntersuchung auf eine gleichmäßige Fütterung der Tiere achten sollte. Im Gegensatz zu dem, was man bis jetzt geglaubt hat, deutet die Anwesenheit von viel Kolloid in den Follikeln ohne eine gleichzeitige Vermehrung der Granula in den Epithelzellen nicht auf eine Hyper-, sondern auf eine Hypofunktion hin. Das Verschwinden des Kolloids aus den Follikeln sei kein Zeichen einer Funktionseinstellung, sondern könnte eher ein starkes Bedürfnis des Organismus nach dieser Substanz bedeuten.

Glandulae parathyreoideae.

Anatomie der Glandulae parathyreoideae.

Der zweite Teil des Schilddrüsenapparates, die Glandulae parathyreoideae (Beischilddrüsen) oder Epithelkörperchen sind entwicklungsgeschichtlich und funktionell von der Schilddrüse in weitem Ausmaße unabhängige Organe, die aber topographisch-anatomisch mit ihr in enger Beziehung stehen.

Sandström war der erste, der 1880 auf Grund ausgedehnter Untersuchungen diese Gebilde scharf von den versprengten akzessorischen Schilddrüsen sonderte und ihnen unter der Bezeichnung Glandulae parathyreoideae die Stellung besonderer Organe zuerkannte. Doch wies er selbst darauf hin, daß das Vorkommen kleiner Drüschen von eigenartigem Aussehen schon früheren Untersuchern der Halsorgane aufgefallen sei und daß insbesondere *Virchow* (1864) beim Menschen an der Hinterfläche der Seitenlappen der Schilddrüse häufig rundliche, erbsengroße, durch lockeres Bindegewebe mit der Drüse verbundene Knötchen vorfand, die er als akzessorische Schilddrüsen deutete. *Wölfler (a)* fand (1880) in den Schilddrüsen von Rindsembryonen und neugeborenen Hunden abgekapselte embryonale Zellhaufen, die er als vorzeitig abgelöste und auf embryonaler Entwicklungsstufe stehen gebliebene Schilddrüsenteilchen auffaßte. Ohne *Sandströms* Arbeit zu kennen, beschrieben *Stieda (a)* (1881) bei Schwein- und Schafsembryonen, *Baber (b)* (1881) bei Hund, Katze, Schaf, Seehund, Krähe und Taube regelmäßig vorkommende, mit der Schilddrüse durch Bindegewebe verbundene Gebilde, welche der erstere als Karotisdrüsen, der letztere als unentwickeltes Schilddrüsengewebe deutete.

Im ganzen blieb die Entdeckung *Sandströms* völlig unbeachtet und seine Glandulae parathyreoideae wurden erst 1891 von *E. Gley (a, b)* anläßlich seiner Experimente über die Folgen der Schilddrüsenentfernung beim Kaninchen als Glandules thyroïdiennes wieder entdeckt. *Cristiani (a, b, c)* fand dann bei mehreren Nagern, der Ratte, der Haus- und Feldmaus, solche Glandules thyroïdiennes mehr weniger tief in die Seitenlappen der Schilddrüse eingekeilt und identifizierte dieselben mit der seitlichen, paarigen Schilddrüsenanlage, deren Vereinigung mit dem medianen, unpaaren Organe in verschiedenem Grade unvollständig bliebe.

Nicolas (c) fand bei Fledermäusen jederseits immer zwei Glandules thyroïdes, von denen die eine größere regelmäßig an der Dorsalfläche, die kleinere an der Innenfläche der Seitenlappen ihren Sitz hatte. Alle Autoren dieser Zeit deuten jedoch die Parathyreoideae *Sandströms* als abgelöste, auf embryonaler Entwicklungsstufe verharrende Partien der Schilddrüse.

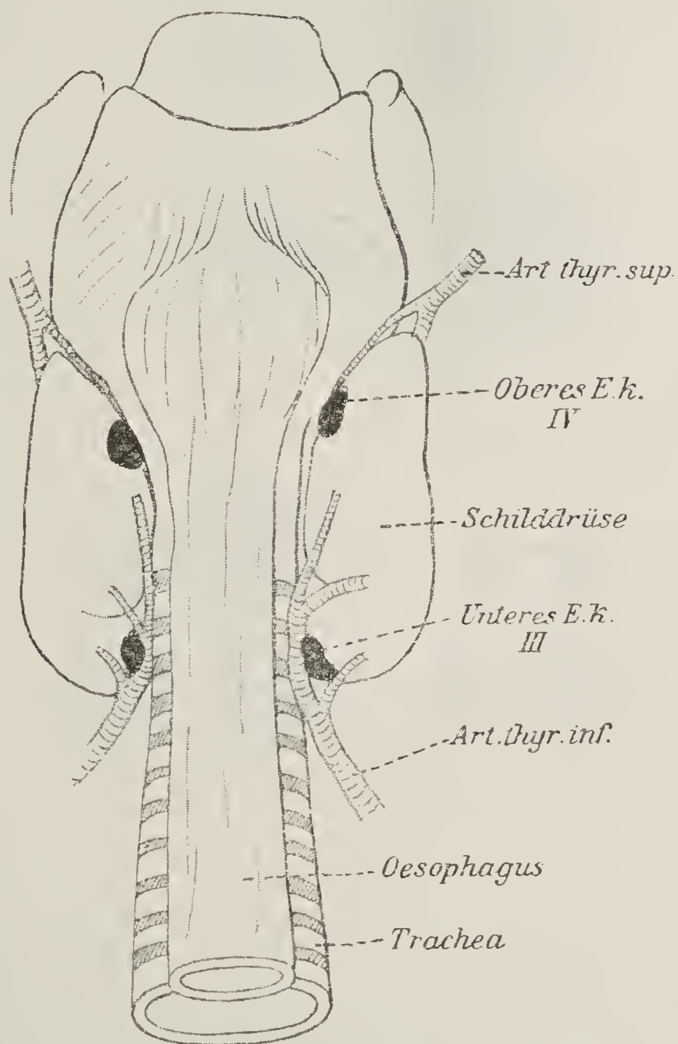
Auf Grund eingehender anatomischer Studien entwickelte *A. Kohn (a)* als Erster (1895) die Auffassung, daß hier selbständige Organe eigener Art vorliegen, die erst sekundär zur Schilddrüse in Beziehung treten. Um ihre Unabhängigkeit von letzterer zum Ausdrucke zu bringen, wählte er den indifferenten Namen Epithelkörperchen, welcher von *Maurer* für

ähnliche Organe der Amphibien schon vor Jahren in Anwendung gebracht worden war. *Kohn*s Darstellung bezieht sich in erster Linie auf die Katze, bei welcher er sehr konstante und gesetzmäßige Verhältnisse antraf. Er fand jederseits zwei Epithelkörperchen in typischer Lagerung. Das eine lag in der Regel der Außenfläche der Seitenlappen lose an, das andere innerhalb derselben. Ersteres wurde „äußeres", letzteres „inneres" Epithelkörperchen genannt. Die Auffassung von *Kohn* ist durch die nachfolgenden Untersuchungen und insbesondere durch die Ergebnisse der embryologischen Studien vollkommen bestätigt worden.

Genaue Untersuchungen über die Epithelkörperchen vom Menschen sind von *Vassale* und *Generale (b), Welsh (b), Schreiber, Benjamins, Ganfini (a), Civalleri (a), Petersen, Pepere (c), Harvier* und in jüngster Zeit von *G. Marañon (d)* veröffentlicht worden.

Die Glandulae parathyreoideae des Menschen sind rundliche, ovale oder nierenförmig gestaltete, 3—15 *mm* lange, 2—4 *mm* breite und dicke, ungefähr 2—5 *cg* schwere, goldbraune bis braunrote Körperchen von geringerer Konsistenz, weicher und weniger elastisch als die Schilddrüse, die sich in der Regel in der Anzahl von zwei an jedem Schilddrüsenlappen so gelagert finden, daß man eine Gl. parathyr. superior posterior und eine Gl. parathyr. inferior anterior unterscheiden kann. Der Befund von weniger als vier Epithelkörperchen (3 oder 2) ist selten (nach *Pepere* in weniger als 1% von 1000 Fällen) und dürfte zumeist auf mangelhafte Präparation zu beziehen sein. Häufiger trifft man überzählige Epithelkörperchen an, die zumeist durch Läppchenbildung aus dem Hauptorgan hervorgehen und sogar zu einer Verdoppelung der Anzahl der Epithelkörperchen führen können. *Erdheim (c)* sah in einem Falle von Schilddrüsenmangel acht akzessorische Epithelkörperchen. Neuestens beschreibt *Askanazy (f)* den ganz singulären Befund der Einlagerung eines Epithelkörperchens in das Innere des Nervus phrenicus, und zwar in das Innere eines Bündels dieses Nerven, bei einem jungen Manne mit gleichzeitiger Hypoplasie der linken unteren Parathyreoidea.

Fig. 3.

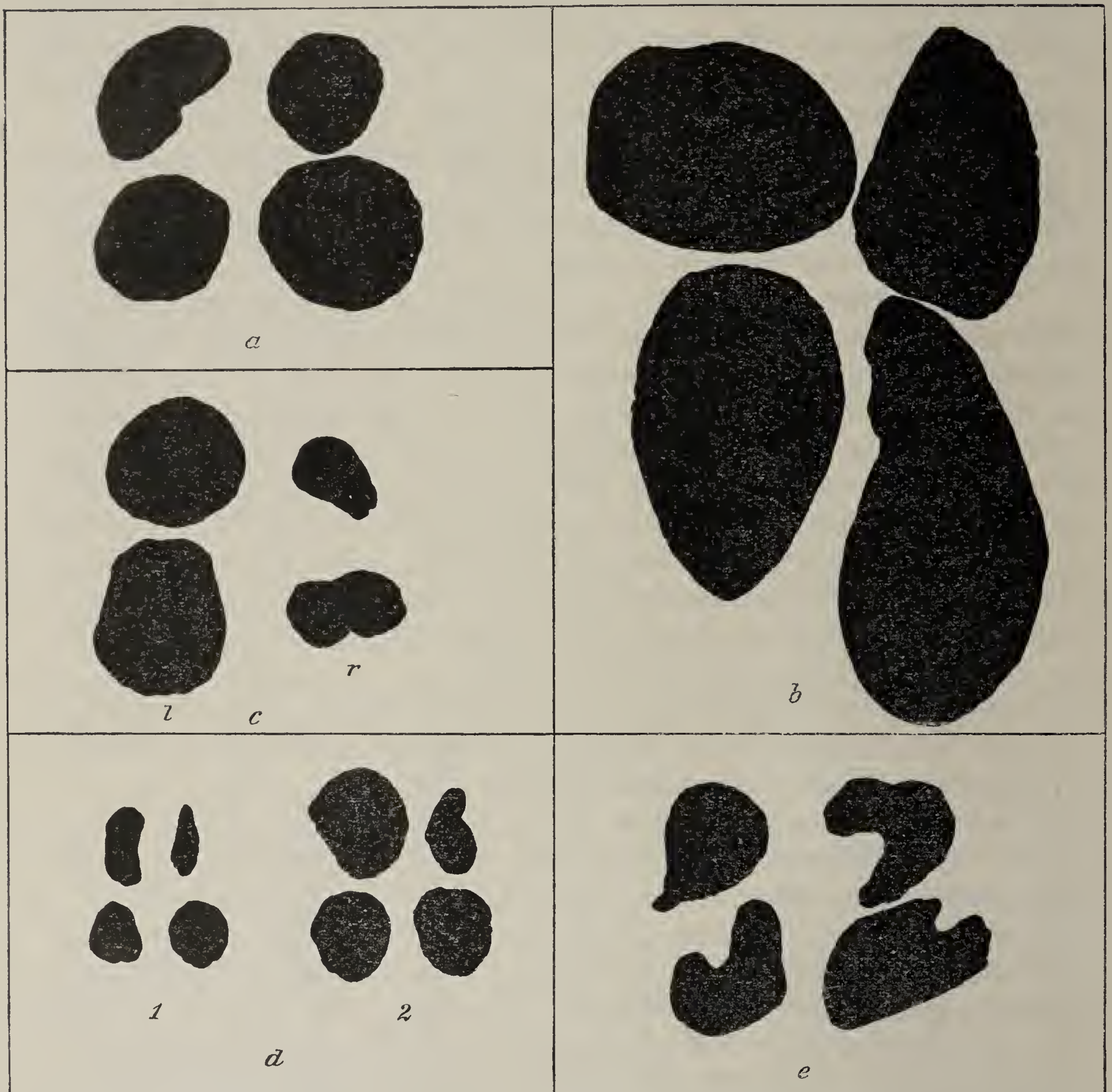


Schema der typischen Lagerung der Epithelkörperchen (E.-K.) beim Menschen.

Die topographische Lagerung und die Beziehungen zur Schilddrüse sind äußerst variabel. Die in Fig. 3 abgebildete Situation ist ungefähr

die typische, findet sich aber kaum in der Hälfte der Fälle vor. Über die Größenverhältnisse der Epithelkörperchen des Menschen unter normalen und pathologischen Verhältnissen unterrichten die Schattenbilder in Fig. 4.

Fig. 4.



Die Schattenbilder stellen die größten Querschnitte von Epithelkörperchen (Ek.) bei zirka 8facher Vergrößerung dar. *a)* Durchschnittliche Größe von normalen Ek. von Kindern (bis 1 Jahr). *b)* Durchschnittliche Größe von normalen Ek. von Erwachsenen. *c)* Ek. von einem 5 Monate alten Kinde; die l. haben normale Größe, die r. sind bedeutend kleiner (als Folge von Blutungen). *d)* „Hypoplastische" Ek. von Kindern mit Lues hereditaria (4—6 Wochen alt). *e)* „Hypoplastische" Ek. eines 25jährigen Erwachsenen mit Tetanie. (Vergl. mit *b.*) Nach *Haberfeld.*

Das obere Körperchen liegt gewöhnlich am dorsalen Rande in der Mitte oder an der Grenze des oberen Drittels der Schilddrüse, etwa in der Höhe des unteren Randes des Cricoidknorpels, das rechte häufiger tiefer, als das linke an jener Stelle, wo die Art. thyreoidea superior sich ver-

zweigt. Zuweilen ist das obere Epithelkörperchen bis an den oberen Rand des Processus pyramidalis hinaufgerückt oder kaudalwärts verschoben und mit der Arteria thyreoidea inferior in Beziehung getreten. Es liegt der Kapsel der Schilddrüse auf, mit dieser nur durch lockeres Bindegewebe verbunden, und nur in seltenen Fällen trifft man eine unmittelbare Aneinanderlagerung und gemeinsame Gefäßversorgung von Epithelkörper und Schilddrüsengewebe, welche an die Disposition des inneren Epithelkörpers mancher Säugetiere erinnert. *Getzowa (b)* fand versprengte Zellhaufen der Parathyreoidea in Schilddrüsen von Kretinen und Idioten und dreimal in nicht atrophischen Schilddrüsen. *Michaud* berichtet über den Befund von kleineren und größeren epithelialen Zellhaufen im Gewebe jugendlicher Schilddrüsen, die zweifellos als versprengte Parathyreoideae anzusehen sind.

Das untere Epithelkörperchen bildet den wichtigeren und größeren, doch in seiner Lagerung sehr inkonstanten Teil dieser Drüsen. In typischen Fällen findet man es der Art. thyr. inf. folgend, an der unteren Ecke des Schilddrüsenlappens, gerade vor der Verbindung derselben mit dem oberen Rande, an der Stelle, wo die Äste der Art. thyr. inf. in die Schilddrüse eintreten, vor der Arterie und dem Nervus recurrens gelegen. Die Beziehung zur Schilddrüse ist bei dieser Lagerung zuweilen eine recht innige. Das Epithelkörperchen liegt in einer Delle der Schilddrüse und ist von einer Duplikatur der Bindegewebskapsel in analoger Weise eingeschlossen, wie der äußere Epithelkörper der Carnivoren. Nicht selten liegt aber die Drüse tiefer kaudalwärts, 4—5 *cm* vom unteren Pole der Schilddrüse entfernt, sogar in der Gegend des achten bis zehnten Trachealringes oder an der Bifurkationsstelle. Entwicklungsgeschichtliche Gründe erklären die innigen Beziehungen dieses Epithelkörperchens zu der Thymus. Man findet nicht nur in das Gewebe des Epithelkörpers eingeschlossen kleine Läppchen von Thymusgewebe, sondern häufig auch am oberen Pole der Thymus oder in der Thymus selbst größere Inseln parathyreoidealen Gewebes. (Siehe die farbigen Abbildungen.)

Das akzessorische Parathyreoidalsystem von *Pepere (d)* wird durch mikroskopisch kleine Inseln oder größere Knötchen *(Marañon)* von Epithelkörpergewebe repräsentiert, welche in dem die Schilddrüse umgebenden lockeren Fettgewebe und häufig auch noch weiter kaudalwärts, bis in den Brustraum herabreichend, an der Rückseite der Thymus oder in den Furchen zwischen den Läppchen angetroffen werden und bisweilen von epithelialen, kanälchenartigen oder cystischen Bildungen begleitet werden. *Pepere* ist der Ansicht, daß diese epithelialen Zellverbände ein parathyreoidales Gewebe repräsentieren, das in gleicher Weise wie die Thymus und die äußeren und inneren Epithelkörperchen aus den Kiementaschen seinen Ursprung nimmt. *Hammar (i)* und neuerdings *Pappenheimer* bestreiten allerdings, daß ein parathyreoidales System an der Thymus im Sinne *Pepere*s konstant vorkomme.

Die überaus reichlichen arteriellen Gefäße der Epithelkörperchen stammen aus der Arteria thyreoidea inferior. Dies gilt insbesondere von

4*

den unteren Körperchen in typischer Lagerung, während die oberen häufig von einem dorsalen Aste der Arteria thyreoidea superior versorgt werden. Der am Pole sich einsenkende Arterienast ist zumeist von zwei abführenden Venen begleitet, überdies ist häufig noch ein oberflächliches Venennetz vorhanden. Die Venen münden in den lateralen Teil des Schilddrüsengeflechtes. Entlang der Gefäße trifft man größere Nervenstämmchen.

Die vergleichend-anatomischen Daten über die Glandulae parathyreoideae werden zweckmäßig erst nach der Darstellung der Entwicklungsgeschichte angeführt werden.

Histologie der Glandulae parathyreoideae.

Histologisch zeigt die Glandula parathyreoidea eine gewöhnlich allseitig geschlossene Kaspel aus fibrillärem Bindegewebe, von welcher zarte, kapillare Blutgefäße führende Septa in das Parenchym eindringen und dieses durch ihre netzartige Vereinigung in mehr oder minder regelmäßige zylindrische Epithelstränge zerteilen, welche die Maschen des Netzes ausfüllen. Dieser Aufbau aus Zellsträngen ist für die Drüse des Erwachsenen charakteristisch. Manchmal erscheint das Parenchym als eine einzige zusammenhängende, von einem sehr dichten Capillarnetz durchzogene Zellenmasse und zeigt damit den fötalen Typus. In anderen Fällen wird das Parenchym durch starke Vermehrung des Bindegewebes in einzelne läppchen- oder follikelähnliche Bildungen zerklüftet. Nicht selten finden sich alle drei Bautypen nebeneinander in einer Drüse, zuweilen beherrscht nur eine Form das ganze Organ. Das Bindegewebsstroma enthält neben elastischen Fasern und Bündeln von glatten Muskeln eine mit dem Alter zunehmende und zum Teil vom Ernährungszustande abhängige Menge von Fettgewebe, wodurch beim Erwachsenen eine gelbliche Färbung der Drüse gegenüber der mehr rötlichen beim Kinde bedingt ist, manchmal ist ein großer Teil des Epithelkörpers lipomatös umgewandelt. Im Stroma und konstant im Hilus der Epithelkörper finden sich Mastzellen in wechselnder Zahl *(Getzowa) (b)*.

Das Parenchym besteht der Hauptmasse nach aus ziemlich großen polygonalen Zellen, mit schlecht färbbarem Protoplasma und ziemlich intensiv gefärbtem Kern, den sog. Hauptzellen. Der Kern dieser Zellen ist ungefähr von der Größe eines Erythrocyten, besitzt ein netzförmig angeordnetes Chromatingerüst und mehrere Kernkörperchen. Eine zweite Gruppe von meist größeren Zellen sind die chromophilen oder oxyphilen Zellen *(Welsh) (b)*; sie haben ein zart granuliertes, mit Eosin und anderen sauren Farbstoffen stark färbbares Protoplasma und einen kleinen, zentral gelegenen Kern. Nach *Erdheim (b)* kann man (nach Altmann-Fixation) zwei Arten von oxyphilen Zellen unterscheiden: große helle, mit wabigem Protoplasma und kleine dunkle, wie komprimierte, mit homogenem Protoplasma. *Petersen* beschreibt nach dem 20. Lebensjahr diffus oder herdweise vorkommende aufgequollene oxyphile Zellen mit degenerativem Charakter, die wohl als pathologische zu betrachten sind. (Siehe die farbigen Abbildungen.)

Eine von manchen Autoren als besondere Gruppe abgeschiedene Zellform findet sich der Bindegewebskapsel und den bindegewebigen Septis anliegend als eine radiär oder senkrecht auf die Verlaufsrichtung der Septa palisadenförmig angeordnete Reihe von kubischen oder zylindrischen Elementen mit elliptischen Kernen. Sie sind wohl den Hauptzellen beizuzählen, die nur infolge ihrer Lagerung ein differentes Aussehen darbieten.

Die Epithelkörperchen beim Embryo bestehen ausschließlich aus Hauptzellen und noch beim Kinde findet sich dieser einheitliche Zelltypus lange Zeit vor. Nach *Harvier* sollen bereits beim Säugling, nach *Welsh, Erdheim* und *Getzowa* erst vom 10. Lebensjahre an oxyphile Zellen in wachsender Menge nachzuweisen sein. Sie sind zum Teil vereinzelt, zum Teil in der Zahl von 2, 3 und mehr Zellen unregelmäßig mit den Hauptzellen vermengt anzutreffen. Man sieht auch mannigfache Übergangsformen von den Hauptzellen zu den oxyphilen. Die von *Pepere* behauptete Umwandlung von oxyphilen Zellen in Hauptzellen wird von *Haberfeld (d)* in Abrede gestellt. Zuweilen bestehen einzelne Zellstränge ausschließlich aus oxyphilen Zellen. Man sieht auch eine follikelähnliche Anordnung der oxyphilen Zellen und trifft dann im Zentrum dieser Follikel eine kolloide, meist kugelige Einlagerung, deren Rand sich mit Eosin gut färbt. Die Gesamtmenge dieser Elemente ist variabel und steht, soweit bisher bekannt, weder mit dem Alter, noch mit pathologischen Zuständen des Individuums in direkter Beziehung. Nach *Pepere* stellen die oxyphilen Zellen die eigentlich sezernierenden Elemente der Epithelkörper dar, deren spezifisches Sekretionsprodukt das Kolloid ist, während *Erdheim* in den oxyphilen Zellen nur funktionell bedeutungslose Rudimente erkennen will. *Marañon* fand in 3 Fällen von Fettleibigkeit eine überaus große Vermehrung der chromophilen Zellen auf Kosten der Hauptzellen. Während *Petersen* das Vorkommen oxyphiler Zellen im höheren Alter leugnet, fand *Pepere* gerade in den Epithelkörpern älterer Individuen eine auffallend große Anzahl derselben zum Teil zerstreut, zum Teil eigene Zellstränge bildend.

Aus der irrtümlichen Deutung der oxyphilen Zellen als sezernierender Elemente und des Kolloids als des spezifischen Sekretionsproduktes gelangt *Pepere* zum Schlusse, daß im Greisenalter und während der Schwangerschaft eine funktionelle Mehrleistung der Epithelkörperchen besteht, die in einer Hypertrophie des Organes ihren anatomischen Ausdruck findet, eine Auffassung, gegen welche *Haberfeld* berechtigte Einwände erhebt.

Hier sei bemerkt, daß *Pepere* unter 8 Fällen von Eklampsia gravidarum dreimal nur zwei Epithelkörperchen fand, *Seitz (b)* in 4 Fällen von Eklampsie Verminderung der oxyphilen Elemente und des Kolloids, *Allegri* demgegenüber bei seinen 4 Fällen eine manchmal evidente Vermehrung der chromophilen Zellen und des Kolloids beschreiben.

Pepere beschreibt in den Epithelkörperchen noch eine besondere Art von zylindrischen Zellen mit durchsichtigem, hyalinem, ungefärbtem und nur äußerst fein granuliertem Protoplasma und basal gelegenen Kernen,

welche um eine kleine zentrale, mit hyaliner Masse gefüllte Höhle oder um ein kapillares Blutgefäß in Form von Drüsenschläuchen gruppiert sind. Diese hyalinen Zellen sind zweifellos Abkömmlinge der Hauptzellen, denn manchmal trifft man verschiedene Phasen von Übergängen zwischen beiden Zellarten an.

Im allgemeinen bilden wohl die Hauptzellen den einheitlichen Typus der Bauelemente der Epithelkörper, welcher im Embryonalleben allein vorhanden ist, später aber teils durch die topographische Anordnung, teils durch verschiedene funktionelle Zustände eine weitere Differenzierung erfährt.

Für das Vorhandensein eines Sekretionsvorganges spricht zunächst schon der histologische Befund von Fettkörnchen in den Epithelzellen der menschlichen und tierischen Epithelkörperchen. Solche fehlen vollkommen in der fötalen Drüse, sind aber bereits in den ersten Lebensmonaten nachzuweisen und ihre Menge nimmt mit dem Alter zu, doch ist sie von dem Ernährungszustande unabhängig. Die Körnchen bestehen zweifellos aus Fett, denn sie lösen sich in Ätheralkohol, färben sich mit Scharlachrot, sind der Alkoholosmium-Reaktion zugänglich und werden durch Lipase bei 37° vollkommen aufgelöst *(Pepere)*. Neben dem echten Fett findet *Bobeau* in der Parathyreoidea des Pferdes auch andere Lipoide. Das Fett ist nicht als Degenerationsprodukt, sondern als physiologisches Stoffwechselprodukt zu betrachten.

Ein anderes intrazelluläres Sekretionsprodukt ist das Glykogen. *Petersen* fand in den menschlichen Epithelkörperchen jeden Alters einen mehr oder minder hochgradigen Gehalt an Glykogen, das entweder in Form kleiner Kügelchen oder größerer Schollen im Zelleib eingelagert ist, oder als feine Körnchen in den Bindegewebsspalten und Gefäßen angetroffen wird. Die Hauptzellen enthalten viel, die oxyphilen Zellen weniger Glykogen. Diese Befunde sind von *Guizetti, v. Verebély (b), S. Getzowa (b), Yanase, H. Königstein (a)* und anderen bestätigt worden.

Einen häufigen, wenn auch nicht konstanten Bestandteil der Glandulae parathyreoideae bildet das Kolloid. Dasselbe ist selten vor dem Ende des ersten Lebensdezenniums nachzuweisen. Von da ab nimmt seine Menge mit dem Alter zu. Es kommt zumeist herdweise, an den Randpartien des Organes in mannigfachsten Formen vor. Man trifft das Kolloid in Form von intrazellulären Kügelchen oder in größeren Massen interzellulär angehäuft. Das größte Interesse bietet das Auftreten kolloidführender, mit einem niedrigen Epithel ausgekleideter Bläschen, die den Follikeln der Thyreoidea gleichen. Während beim Foetus und Kind niemals Follikeln im Epithelkörperchen anzutreffen sind, treten dieselben in geringer Zahl im zweiten Dezennium auf und werden nach *Erdheim* vom 30. Lebensjahre an niemals vermißt. Mit dem fortschreitenden Alter sollen die Follikeln an Menge zunehmen. Im Zentrum der Follikel trifft man das Kolloid als eine kompakte homogene Masse an, während die Zellen der Follikeln sich in Form eines Drüsenschlauches um das Kolloid gruppieren, indem sie zylindrische

Formen annehmen und der Kern in die Peripherie rückt. Manchmal finden sich zahlreiche mit Vakuolen versehene, größere Kolloidmassen ohne ein Wandepithel an ihrer Peripherie, mit zackigen Fortsätzen zwischen den benachbarten Epithelzellen. (Siehe die farbigen Abbildungen.)

Die funktionelle Bedeutung des Kolloids der Epithelkörper ist noch unklar. Es soll aber ausdrücklich hervorgehoben werden, daß das Kolloid der Parathyreoidea unabhängig ist von der Kolloidproduktion der Schilddrüse, denn *S. Getzowa* fand in Kretin- und Idiotenschilddrüsen, in welchen die Kolloidproduktion der Thyreoidea stark vermindert oder ganz eingestellt war, die Kolloidmenge in der Parathyreoidea weder vermehrt noch vermindert. Das Vorkommen von kolloidführenden Follikeln in den Epithelkörpern wird von den verschiedenen Autoren verschieden bewertet. *Benjamins* und *Petersen* sehen die Kolloidbildung als ein Degenerationsprodukt der Epithelkörperchen an und messen derselben keinerlei Bedeutung bei. *Kohn (e)* führt die kolloidbildenden Follikel nicht auf die normale Funktion des Epithelkörperchens zurück, da diese in ihrem Vorkommen und Verhalten stark variieren. Doch deute ihr Vorkommen mit Sicherheit auf eine sekretorische Funktion und die Ablagerung von Sekret auf eine Verlangsamung der Abfuhr hin. Dieser Meinung schließt sich auch *Zuckerkandl (b)* an. Nach *Erdheim (c)* besitzt jedes eiweißhältige Sekret die Eigenschaft, bei Stagnation in geschlossenen Höhlen zu einer Masse einzudicken, deren Erscheinungsform sich vollkommen mit der des Schilddrüsenkolloids deckt. Von diesem Gesichtspunkte aus kann wohl das Sekret der Epithelkörper als Kolloid bezeichnet werden, ohne mit dem Schilddrüsenkolloid identisch zu sein. Nach diesem Autor ist der Grund für die Bildung kolloidführender Bläschen im Epithelkörperchen nicht in der Funktion, sondern in der phylogenetischen Entwicklung des Organes zu suchen. Im frühesten Embryonalleben waren die Glandulae parathyreoideae ebenso Drüsen mit äußerer Sekretion, wie die Schilddrüse oder die Hypophyse. Später entfernen sie sich von diesem ursprünglichen Typus und führen dementsprechend Drüsenlumina nicht mehr konstant und nur in geringer Menge und behalten ihre ehemalige äußere Sekretion nur in mehr oder weniger rudimentärer Weise. Die Tendenz zur Bildung von Follikeln im 2. oder 3. Lebensdezennium ist dann als Rückfall zum ursprünglichen Baue anzusehen. Dem gegenüber sieht *Welsh* die Entstehung von kolloidführenden Räumen als den höchsten Grad der Differenzierung der Epithelkörperchen an. Nach *Livini (a)*, *Pepere*, *Marañon* ist das Kolloid der Parathyreoidea ein Sekretionsprodukt der spezifischen Drüsenzellen und unterscheidet sich vom Schilddrüsenkolloid durch seine physikalischen und chemischen Eigenschaften, insbesondere aber dadurch, daß bei seiner Entstehung Degenerationsprozesse der Drüsenzellen, wie bei Schilddrüsenfollikeln keine Rolle spielen.

Hier wäre zu erwähnen, daß durch die chemische Untersuchung der Epithelkörperchen das Vorhandensein von Jod nachgewiesen wurde *(Gley)*. Nach *Estes* und *Cecil* ist der Jodgehalt der Epithelkörper sehr

unbedeutend. *Chenu* und *Morel* fanden in den beiden äußeren Epithelkörperchen von Hund und Kaninchen weniger als 0·025 *mg* Jod, viel weniger als im gleichen Gewicht des Schilddrüsengewebes. *Nagel* und *Ross* (zitiert nach *Cotoni*) fanden nach partieller Exstirpation der Parathyreoideae keine Veränderung der Jodmenge im zurückgebliebenen Rest. Nach *Berkeley* und *Beebe* enthalten die Epithelkörperchen ein jodfreies Nucleoproteid von spezifischer Wirksamkeit, das mittelst Fällung durch Essigsäure erhalten werden kann.

Eine für den Bau der Epithelkörperchen wichtige Rolle spielen die Gefäße. Auf dem Schnitt kann man einen oder mehrere Längs- oder Querschnitte von größeren Gefäßen sehen, die nicht selten in einer hilusartigen Einbuchtung des Organs verlaufen. Von dort senden sie mehrere größere Äste in das Körperchen, die sich ziemlich unvermittelt in ein dichtes Netz von Kapillaren auflösen. Die zahlreichen, ein engmaschiges Netz bildenden kapillaren Blutgefäße sind teils von einem zarten Bindegewebsmantel umscheidet, teils liegen ihre Endothelzellen direkt den Epithelzellen an. Eine Eigentümlichkeit der Gefäße scheint in der leichten Dehnbarkeit der Wandungen zu bestehen, denn bei Stauungsvorgängen erscheinen alle Gefäße, insbesondere die Kapillaren, prall mit Blut gefüllt. Größere Lymphgefäße sind selten anzutreffen. Die perivasculären Lymphräume und Lymphspalten des Bindegewebes sind besonders bei älteren Drüsen stark erweitert. In den Epithelkörperchen ziehen nach *Andersson* gröbere Nervenstämmchen den Gefäßen entlang uud entsenden Zweige, welche für die Innervation der Gefäße bestimmte Plexus erzeugen. Außerdem geben sie aber auch Äste ab, welche die Gefäße nicht begleiten, sondern sich in das Drüsengewebe einsenken, zwischen den Epithelzellen verlaufen und nach mehrfachen dichotomischen Teilungen plötzlich spitz- oder knopfförmig angeschwollen enden. Es liegen hier wirkliche intraepitheliale Endigungen vor.

Entwicklungsgeschichte der Halsorgane.

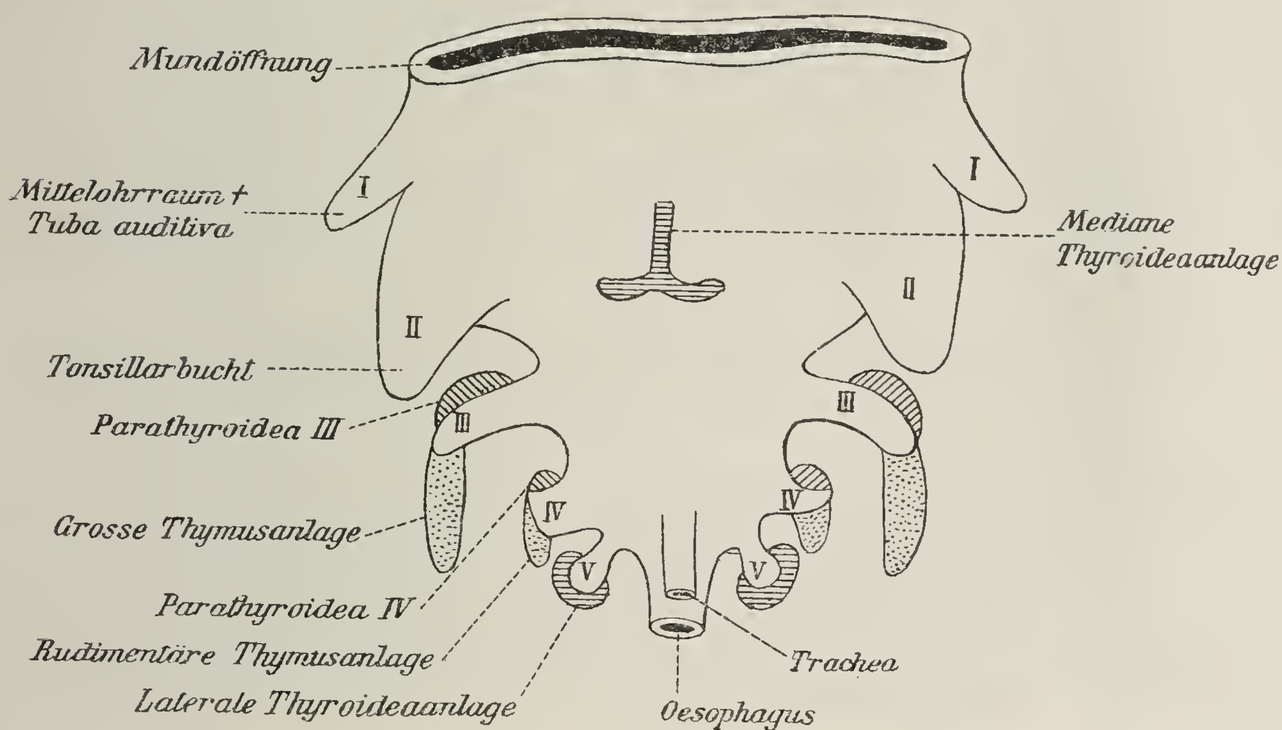
Die ziemlich komplizierten anatomischen Verhältnisse des thyreoparathyreo-thymischen Systems und die topographischen Beziehungen der einzelnen Organe zueinander werden erst durch die Entwicklungsgeschichte und vergleichende Anatomie verständlich. Wir müssen demnach hier zunächst die Entwicklung der Halsorgane in Kürze schildern.

Bei sämtlichen Wirbeltieren bilden sich am kranialen Ende der Darmhöhle in verschiedener Anzahl paarige entodermale Ausbuchtungen, die Schlund- oder Kiementaschen, welche sich mit entsprechenden Einstülpungen des Ektoderms, den Kiemenfurchen, verbinden und nach außen als Schlund- oder Kiemenspalten zum Durchbruch gelangen. Bei allen wasserlebenden, niederen Tieren entwickeln sich in diesen Kiemenspalten von den Kiemenbögen aus blättrige oder fadenartige, reichlich vascularisierte Fortsätze, die Kiemen, welche zeitlebens als Respirationsorgane

dienen. Bei den amnioten Wirbeltieren sind die Schlundspalten nur von vorübergehendem Bestande und stellen in ihrer epithelialen Auskleidung den Boden für die sog. branchiogenen Halsorgane: die Thymus, die Epithelkörperchen und den postbranchialen Körper dar. Im Bereiche der Kiemenregion entwickelt sich ferner bei sämtlichen Wirbeltieren die Glandula thyreoidea, welche aber nicht direkt aus den Kiemenspalten abzuleiten ist, sondern seine Grundlage in der Hypobranchialrinne der Tunicaten und von Ammoceotes besitzt *(Maurer) (e)*.

Der Entwicklungsgang der Schlundtaschen beim Menschen ist der folgende. (Siehe Schema Fig. 5):

Fig. 5.



Schema der Entwicklung der Halsorgane nach *J. Broman.*

In der dritten Embryonalwoche wird das bis dahin blinde, kraniale Ende des Vorderdarmes dorsoventral abgeplattet und lateralwärts verbreitert. Wir haben dann die Anlage der Mund- und Schlundhöhle vor uns. Während die erstere dann durch die Bildung des Mundes mit der Außenwelt in Kommunikation tritt, bilden sich an den lateralen Schlundwänden in kraniokaudaler Richtung hintereinander liegende paarige, taschenförmige Ausbuchtungen des Entoderms, die Schlundtaschen. Äußerlich entsprechen ihnen ektodermale Einstülpungen, welche in erster Reihe durch Oberflächenerhebung ihrer Umgebung entstanden sind. Zwischen den Furchen haben sich inzwischen den Kopfdarm umgreifende Wülste, die Kiemen- oder Schlundbögen, ausgebildet, welche in ihrem, aus Mesenchym bestehenden Gewebe je ein Blutgefäß und einen Nerven enthalten. An der Stelle, wo eine Schlundtasche der entsprechenden Furche begegnet, schwindet das Mesenchym und die Schlundtaschen sind dann nur durch ein, aus Ektoderm und Entoderm bestehendes Epithelseptum von der Außenfläche des Embryo getrennt. Während bei den niederen Tieren dieses Septum durchreißt und

die von außen an der Haut bis nach innen in den Kopfdarm führenden Kiemenspalten entstehen, ist die Frage, ob die Schlundtaschen auch bei den Säugetieren zu Spalten durchbrechen oder nicht, noch strittig. Entgegen der älteren Ansicht von *His* wird von den neueren Autoren die Ansicht vertreten, daß ein vorübergehender Durchbruch auch bei Vögel- und Säugetierembryonen normal bestehe.

Was die Zahl der Schlundbögen betrifft, sind bei den Amnioten in der Regel äußerlich nur vier erkennbar, doch spricht der Umstand, daß bei verschiedenen Säugern und auch beim Menschen sechs Kiemenarterien (Aortenbogen) angetroffen werden können, für das ursprüngliche Vorhandensein von sechs Kiemenbögen. Beim menschlichen Embryo werden fünf Schlundtaschen angelegt *(Tandler) (d)*. Von diesen tritt zuerst, und zwar schon bei einem 1·8 *mm* langen Embryo (mit 5 bis 6 Ursegmenten) die kranialste Schlundtasche auf. Die folgenden schließen sich der Reihe nach an. Schon bei etwa 2·5 *mm* langen Embryonen (mit etwa 23 Ursegmenten) sind vier Schlundtaschenpaare angelegt. Das fünfte, kaudalste Paar tritt erst anfangs der vierten Embryonalwoche (bei etwa 5 *mm* langen Embryonen) auf, bleibt unbedeutend und wurde früher gar nicht erkannt.

An den Schlundtaschen bilden sich in der weiteren Entwicklung ventrale und dorsale Epithelverdickungen aus, aus welchen weiterhin Divertikel entstehen.

Von der ersten Schlundtasche verschwindet die ventrale Prolongation in der Regel vollständig. Der dorsale Divertikel persistiert dagegen und bildet sich zum Mittelohrraum (Paukenhöhle) und Tuba auditiva aus.

Die zweite Schlundtasche bildet mit ihrer dorsalen Prolongation die sogenannte *Rosenmüller*sche Grube und mit der ventralen die Tonsillarbucht.

Für die uns hier interessierenden branchiogenen Halsorgane kommt vor allem das weitere Schicksal der drei kaudalen Schlundtaschen in Betracht, das sich allerdings bei verschiedenen Tieren einigermaßen different gestaltet.

Die dritte und vierte Schlundtasche sind bei allen Säugetieren homodynam, d. h. sie erzeugen an korrespondierenden Bezirken geweblich gleiche Organe. Es entwickeln sich an diesen Schlundtaschen epitheliale Verdickungen, welche die Anlagen für je ein Epithelkörperchen und eine Thymus darstellen, und zwar gehen aus den dorsokranialen Epithelverdickungen die Epithelkörperchen, aus den ventralen Divertikeln die Thymusanlagen hervor. Nach dem Vorschlage von *Verdun* wären diese Organe als Glandulae branchiales parathyreoideae und parathymicae und weiters zur näheren Kennzeichnung noch entsprechend dem Kiemenbogen, aus welchem sie entstehen, durch eine beigesetzte römische Zahl III und IV zu bezeichnen. Neuerdings gibt *O. Grosser* an, daß bei menschlichen Embryonen an der ersten und zweiten Schlundtasche Epithelverdickungen vorkommen, in welchen er Anlagen branchiogener Organe erblicken möchte. Danach hätte beim Menschen die 1. bis 4. Tasche je eine Thymusanlage,

die 2. bis 4. Tasche die eines Epithelkörperchens, und gelegentliche Weiterentwicklung solcher Organe könnte zu merkwürdigen Lokalisationen branchiogener Gewebe führen. Allerdings kann *Hammar (m)* es nicht ganz unbedenklich finden, lediglich auf Grund einer vorhandenen Epithelverdickung die Anlage eines branchiogenen Organs zu diagnostizieren.

Die fünfte rudimentäre Schlundtasche des Menschen ist nach *Tandler* identisch mit dem ultimobranchialen Körper im Sinne *Greil*s und wird zur lateralen Schilddrüsenanlage, welche sich erst Mitte des zweiten Embryonalmonates (bei 14 *mm* langen Embryonen) von der Schlundtasche abschnürt und etwa zur selben Zeit mit den lateralen Partien der medianen Schilddrüsenanlage verbindet. Ob diese laterale Anlage aber tatsächlich Schilddrüsengewebe liefert, ist erst noch zu entscheiden. Nach *Sophia Getzowa (c)* wird beim Menschen die selbständige, rudimentäre fünfte Kiementasche durch den postbranchialen Körper repräsentiert und man kann an denselben die gleichen Derivate unterscheiden, wie an der dritten und vierten Kiementasche, nämlich ein postbranchiales Epithelkörperchen (Epithelkörperchen V) und ein postbranchiales Thymusmetamer. Die Hauptmasse bildet ein spezifisches Gewebe mit einem Ausführungsgangsystem, die Glandula postbranchialis.

Die Entwicklung der im Bereiche der Kiemenhöhle sich bildenden Organe gestaltet sich folgendermaßen:

Die **Schilddrüse** entwickelt sich aus der ventralen Kopfdarmhöhle in ihrem vordersten Abschnitte, aus einer unpaaren, medianen Anlage, welche bei allen Wirbeltieren anzutreffen ist und von manchen Autoren als die einzige wahre Thyreoidealanlage angesehen wird. Bei den Säugetieren und den Menschen ist überdies noch eine paarige laterale Anlage vorhanden.

Die mediane Thyreoideaanlage ist schon etwa Mitte der dritten Embryonalwoche (bei etwa 2·5 *mm* langen Embryonen ohne Nasenbeuge) zu erkennen, gehört also zu den allerersten Organanlagen des jungen Embryo. Sie ist auch phylogenetisch als ein sehr früh auftretendes Organ zu betrachten, das wahrscheinlich schon von den Wirbellosen ererbt wurde. Bei den Knorpelfischen verharrt die unpaare Schilddrüsenlage in ihrer ursprünglichen Form und liegt unter der Symphyse des Unterkiefers, genau in der Medianlinie, im Teilungswinkel des Kiemenarterienstammes. *Goodey* beschreibt bei Chlamydoselachus und Scyllium einen, von der Schilddrüse in die Mundhöhle führenden Gang, welcher als Rest des Ausführungsganges der Schilddrüse angesehen werden muß. Sonst wächst diese Anlage als ein einfacher solider Epithelzapfen kaudalwärts in die kraniale Wandpartie der Perikardialhöhle hinein, wo sie in unmittelbarer Nähe des Truncus arteriosus zu liegen kommt. Bei dem späteren Kaudalwärtsrücken des Herzens verlängert sich der Epithelzapfen beträchtlich und folgt dem Herzen in verschiedenem Maße: bei manchen Arten (Schildkröte, Krokodilen und Vögeln) sehr weit, so daß die Schilddrüse, welche durch Teilung der medianen Anlage zum paarigen Organ geworden ist, im Thoraxraum

nahe der Bifurkationsstelle der Trachea liegt. Beim Menschen behält sie eine höhere Lage im Halsgebiete am kranialen Ende der Trachea. Anfang der vierten Embryonalwoche teilt sich das kaudale Ende des Epithelzapfens in zwei lateralwärts gerichtete Lappen. Die kraniale Partie des Epithelzapfens stellt dann einen an der Zungenoberfläche mündenden Schlauch, den sog. Ductus thyreoglossus dar. Dieser Schlauch wird nun bald lang ausgezogen und dünn und am Ende der vierten Embryonalwoche bildet er sich gewöhnlich vollständig zurück. Nur die obere Mündungsstelle bleibt in der Form eines kleinen Grübchens, als Foramen coecum linguae, erhalten.

In Ausnahmsfällen können größere Partien des Ductus thyreoglossus zeitlebens persistieren. In den entwickeltsten Fällen solcher Persistenz kann man eine in das Foramen coecum eingeführte Sonde bis nahe zum Zungenbein vorschieben, wo der Kanal blind endet. Andrerseits führt ein Schlauch von der Spitze des Processus pyramidalis hinauf bis nahe zum Zungenbein.

Der ursprünglich einheitliche Ductus thyreoglossus wird durch eine Unterbrechung in der Zungenbeingegend in zwei Teile geteilt, von denen der untere, der Ductus thyreoideus, allseits geschlossen ist, der obere, der Ductus lingualis, jedoch im Foramen coecum mündet. Von diesem Ductus lingualis können Sprossenbildungen *(M. B. Schmidt)*, Cysten und verästelte Schläuche *(Bochdalek)* entstehen. *Erdheim (c)* fand an der Zungenwurzel angeborene Geschwülste, die sich durch eine große Mannigfaltigkeit im Baue auszeichneten und alle jene Gewebsarten enthielten, welche gewöhnlich am Aufbaue des Ductus lingualis beteiligt sind. Es scheint für diese Zungengeschwülste charakteristisch zu sein, daß sie mit fehlender oder unvollkommener Entwicklung der Schilddrüse einhergehen, wenn auch diese Schilddrüsenanomalien ohne gleichzeitige Zungengeschwülste angetroffen werden können.

Wenn der allseits geschlossene Ductus thyreoideus persistiert und eine Sekretabsonderung seiner Schleimdrüsen in das Lumen hinein stattfindet, kommt es zu einer Ausdehnung desselben, die nicht selten zum Durchbruch nach außen an der Haut, und zwar in der Medianlinie des Halses führt. So entsteht eine Fistel, die sog. mediane Halsfistel, im Gegensatz zu der aus einer Kiementasche hervorgehenden lateralen Halsfistel.

Wenn die kaudale Partie des Ductus thyreoglossus nicht zugrunde geht, bildet sie sich gewöhnlich in Schilddrüsengewebe um, das entweder als Lobus pyramidalis mit der Schilddrüse in Zusammenhang bleibt oder von dieser abgeschnürt wird und dann in Form der sog. medianen Nebenschilddrüsen längs der ganzen Strecke des Ductus, am häufigsten jedoch in der Umgebung des Zungenbeins (Glandulae prae-, supra- und infrahyoideae) angetroffen werden kann. Diese Nebenschilddrüsen stehen häufig mit kleinen cystischen Fragmenten des Ductus thyreoglossus in engem Kontakt. Die in äußerst seltenen Fällen im Innern des Kehlkopfs

und der Trachea beobachteten Geschwülste aus Schilddrüsengewebe gehen ebenfalls aus diesen versprengten embryonalen Gewebsanlagen hervor *(Cappon)*.

Viel seltener als in der Umgebung des Zungenbeins kommen akzessorische Schilddrüsen im Bereiche des Ductus lingualis, also in der Zungenwurzel vor. Sie haben in hohem Grade die Tendenz zu hypertrophieren und so entsteht die Struma accessoria baseos linguae. In zwei Fällen *(Seldowitsch, v. Chamisso)* traten nach Totalexstirpation der Zungenstruma typische Erscheinungen des Myxoedema operativum auf, welche sich auf Schilddrüsentherapie besserten. In beiden Fällen dürfte keinerlei sonstiges Schilddrüsengewebe vorhanden gewesen sein; der Descensus der Schilddrüse blieb aus, das Organ blieb zunächst hypoplastisch, um sich erst später in einen Tumor umzuwandeln.

Die Atrophie des Ductus thyreoglossus kann aber andrerseits abnorm weit kaudalwärts fortschreiten, so daß auch der mediane Teil der eigentlichen Schilddrüse, der sog. Isthmus, ganz zugrunde geht. Dann wird die mediane Schilddrüsenanlage in zwei voneinander vollständig getrennte Schilddrüsenlappen gesondert, ein Zustand, welcher bei den Vögeln und auch manchen Säugetieren normalerweise, beim Menschen äußerst selten angetroffen wird. Erstreckt sich die Atrophie auch auf einen oder den anderen Seitenlappen, so kann ein halbseitiges, mehr oder minder vollkommenes Fehlen der Schilddrüse eintreten. Durch mangelhaftes Wachstum der Schilddrüsenanlage kann auch eine halbseitige oder totale Thyreoaplasie zustande kommen. Von der ersteren beschreibt *Erdheim* drei Fälle. Die totale Thyreoaplasie bildet einen konstanten Befund bei allen bisher genau anatomisch untersuchten Fällen von sporadischem Kretinismus (kongenitales Myxödem, *Pineles*). Die anatomischen Befunde bei dieser Bildungsanomalie bringen uns Aufklärungen über einzelne Fragen der Entwicklungsgeschichte der branchiogenen Organe, vor allem über die paarige, laterale Schilddrüsenanlage.

Die von *Born* aufgestellte und seinerzeit allgemein angenommene Ansicht, daß die Schilddrüse aus einer Vereinigung der medianen mit den paarigen seitlichen Anlagen hervorgeht, und daß insbesondere die letzteren Divertikel der vierten Schlundtasche darstellen, ist zwar allgemein verlassen, doch ist in der Genese der lateralen Schilddrüsenanlagen und in ihren Beziehungen zum sog. **postbranchialen Körper** noch manches strittig. Bei sämtlichen Wirbeltieren entwickeln sich nämlich hinter der letzten Schlundtasche paarige Ausstülpungen der ventralen Schlundwand, deren Bedeutung in der Onto- und Phylogenese noch völlig unaufgeklärt ist. Bei den Selachiern werden sie wegen ihrer topographischen Beziehung als Supraperikardialkörper bezeichnet. *Maurer (b)* fand die entsprechende Anlage bei den Amphibien und nannte sie postbranchialen Körper, wobei er auf die Tatsache hinweist, daß dieses Organ stets hinter der letzten Kiemenspalte, einerlei ob es die vierte, fünfte oder sechste ist, liegt, woraus er den Schluß zieht, daß der postbranchiale Körper etwas von den Kiemen-

spalten Unabhängiges und Verschiedenes ist. Er bleibt von der Schilddrüse getrennt und differenziert sich in eigenartiger Weise zu einem größeren oder kleineren Komplex von mit Zylinderepithel ausgekleideten Bläschen, welche Flüssigkeit, aber niemals Kolloid enthalten. Der Meinung von *Maurer* ist *Greil* auf Grund von Untersuchungen bei anuren Amphibien entgegengetreten; er beweist, daß es sich hier um eine letzte, durchaus selbständige Schlundtasche handelt, und nennt die Anlage deshalb ultimobranchialen Körper.

Der postbranchiale Körper der Vögel ist ein aus soliden epithelialen Strängen bestehendes Gebilde, das kein Kolloid bildet und mit der Schilddrüse nicht verschmilzt *(Verdun)*.

Bei Säugetieren ist dieses Gebilde in allen darauf untersuchten Embryonen nachgewiesen worden. Nach *Verdun* ist der postbranchiale Körper ein Blindsack, der direkt in den Pharynx mündet. Oft schwindet er während der Entwicklung vollständig, in anderen Fällen (konstant bei der Katze) bleibt er als zentraler Hohlraum innerhalb der Schilddrüse bestehen. *Herrmann* und *Verdun* sowie *Fusari (d)* fanden bei menschlichen Embryonen in der Nähe eines Epithelkörpers analoge cystische Bildungen. Über die Bildung von Kolloidbläschen im postbranchialen Körper liegt nur die Beobachtung von *Maurer (d)* bei Echidna (Ameisenigel) vor, doch vereinigt sich hier dieses Gebilde niemals mit der medianen Schilddrüse. In der Schilddrüse erwachsener Tiere (Kaninchen und Katze) fanden *Nicolas (d)* und *Kohn (a)*, in der normalen Schilddrüse eines neugeborenen Menschen *Peucker*, in den atrophischen Schilddrüsen von Kretinen und Idioten *Sophia Getzowa (a)* eine gangartige Cyste oder cystische Hohlräume von anderen intrathyreoidal gelegenen Kiemenderivaten, insbesondere einem Epithelkörperchen begleitet, welche sie als Rest des primären Lumens des postbranchialen Körpers deuten. Diese Cysten sind von soliden Zellhaufen oder Zellhaufen mit kleineren Lumen begleitet, die ihrer histologischen Struktur nach weder der Thyreoidea noch der Parathyreoidea angehören und als ein Rest des Parenchyms des postbranchialen Körpers anzusehen sind. Diese Zellhaufen können den Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Struma postbranchialis bilden *(Getzowa)*, die mit der großzelligen, kleinalveolären Strumaform *(Langhans)* identisches Aussehen aufweist. Neuestens gibt *Getzowa (c)* an, daß sie den postbranchialen Körper beim Menschen in sieben Fällen im ganzen 10mal bald ein- bald beiderseitig vorfand. In vier Fällen von erwachsenen Kretinen und Idioten mit atrophischer Schilddrüse, in einem Fall bei einem Neugeborenen mit normaler Schilddrüse einseitig, bei einem 9 *cm* langen Embryo beiderseitig mit entsprechend entwickelter Thyreoidea und ferner bei einem 3 Wochen alten athyreotischen Individuum beiderseitig. Der postbranchiale Körper kann also in verschiedenen Abstufungen persistieren.

Schilder (b) fand in Fällen von Mißbildung der Schilddrüse (Fehlen der Seitenlappen bei einem 5 Monate alten Kinde, Hypoplasie des einen Lappens bei einem Hunde und bei einer Ratte) cystische Bildungen, welche

nach seiner Ansicht aus der lateralen Schilddrüsenanlage entstehen in analoger Weise, wie aus dem Ductus thyreoglossus indifferente Gebilde hervorgehen. Möglicherweise stellen sie den Rest des primären Lumens der lateralen Anlage dar.

Die Frage, ob dem postbranchialen Körper beziehungsweise der sog. lateralen Schilddrüsenanlage eine thyreoplastische Bedeutung zukommt, oder ob dieses Gebilde sich frühzeitig, ohne Schilddrüsengewebe zu liefern, rückbildet und nur in der Form von Cysten persistiert, könnte durch die Fälle von Schilddrüsenaplasie zur Entscheidung gebracht werden. Es liegen in der Literatur nach dieser Richtung mehrere untersuchte Fälle vor *(Maresch, Peucker, Aschoff (b), Erdheim* (3), *Dieterle, Roussy* und *Clunet* (2), *Rocaz* und *Cruchet)*. In keinem Falle war an Stelle des postbranchialen Körpers Schilddrüsengewebe nachweisbar. Man fand im Anschluß an das Epithelkörperchen IV cystische Bildungen mit niedrigem Epithel ausgekleidet, mit schleimigem oder auch kolloidem Inhalt gefüllt, welche als Rest des postbranchialen Körpers, beziehungsweise der indifferenten lateralen Schilddrüsenanlagen gedeutet wurden. Analoge einseitige Befunde zeigen die Fälle mit halbseitiger Schilddrüsenaplasie *(Erdheim)*. Wenn man nicht die unwahrscheinliche Annahme aufstellen will, daß der kongenitale Defekt sich auch auf die seitlichen Schilddrüsenanlagen erstreckte, so sprechen diese Fälle wohl dafür, daß der postbranchiale Körper keine thyreoplastische Funktion besitzt.

Allerdings hält *Groschuff (b)* die bei Schilddrüsenaplasie gefundenen cystischen Bildungen nicht für einen Rest des postbranchialen Körpers, sondern für einen zu abnormer Weiterentwicklung gelangten Rest der vierten Schlundtasche. Seiner Meinung nach liefern die postbranchialen Körper bei Säugern in allen Fällen ein drüsiges Parenchym.

Schilder (b) gelangt auf Grund der Untersuchung eines Falles von Mißbildung der Schilddrüse (Fehlen beider Schilddrüsenseitenlappen, Vorhandensein des Processus pyramidalis und eines Tumors des Ductus lingualis) zu dem Schluß, daß dem postbranchialen Körper die Fähigkeit zukommt, normalerweise einen nicht näher bestimmten Anteil von Schilddrüsengewebe zu produzieren.

Demnach könnte eine totale Aplasie der Schilddrüse nur durch die gleichzeitige Aplasie der medialen und lateralen Anlage zustande kommen.

Thymus (Organogenese). Bei allen Wirbeltieren, von den Cyclostomen an, entwickeln sich am Epithel der Kiemenspalten Wucherungen, welche sich zu Organen von lymphatischem Charakter ausbilden. Bei den niederen Wirbeltieren entstehen im allgemeinen epitheliale Knospen an der dorsalen Seite aller Kiemenspalten. Bei den anuren Amphibien (Fröschen) entsteht die Anlage der bleibenden Thymus ausschließlich aus der zweiten Schlundspalte; bei Eidechsen wird die Thymus von der zweiten und dritten Spalte gebildet und bei Schlangen von der vierten und fünften. Bei den Vögeln ist die Thymusbildung an die dritte und vierte Schlundtasche geknüpft;

das Vorkommen von Thymusläppchen im postbranchialen Körper weist auf die Möglichkeit einer verspäteten Thymusbildung aus abortiven, hinter der vierten gelegenen Kiemenspalten hin.

Während aber bei den niederen Wirbeltieren die dorsalen Seiten der Kiemenspalten in ihrer epithelialen Auskleidung das Bildungsmaterial der Thymus liefern, geht die Thymus der Säugetiere aus der ventralen Epithelverdickung der Schlundspalten hervor, ist daher mit der Thymus der übrigen Vertebraten nicht streng homolog. Das Homologon der Thymus ist nach *de Meuron* in den Epithelkörpern der Säuger zu suchen. Es soll sich demnach hier ein Funktionswechsel vollzogen haben; die Thymus der Säuger betrachtet *de Meuron* als etwas Neuerworbenes. *Maurer (c)* sah, daß sich bei der Eidechse nicht nur eine dorsale Thymus ausbildet, sondern auch eine ventrale, welche er als eine Neuerwerbung dieser Gruppe auffaßt und mit der Säugerthymus gleichstellt. Französische Autoren *(Verdun, Vialleton)* nehmen eine komplette Homologie zwischen den verschiedenen Vertebratenklassen in bezug auf die Thymusentwicklung an und weisen darauf hin, daß die Thymus bei allen Amnioten eine auffallende Tendenz zeigt, sich der Medianlinie zu nähern und diese Tendenz bei den Säugern ihr Maximum erreicht. Ihre Anlage beruhe demnach nicht einfach auf dem ventralen Ursprung der Säugerthymus, sondern stehe mit dem Fehlen einer lateralen Halspartie bei Säugerembryonen in Zusammenhang.

Bei den Säugetieren hat die Hauptthymus ihren Ursprung zweifellos in der dritten Schlundtasche.

Beim Menschen wird die Thymus in der vierten Embryonalwoche (bei 5 bis 7 *mm* langen Embryonen) als ventrale Ausbuchtung der dritten Schlundtasche angelegt. Die Thymusanlagen verlängern sich in kaudaler Richtung und ihre kaudalen Enden sind bald lateralwärts an den seitlichen Schilddrüsenanlagen vorbeigewachsen. Bei etwa 12 *mm* langen Embryonen schnüren sich die beiden Thymusanlagen von dem Schlundepithel ab; sie werden dann ganz und gar immer mehr kaudalwärts verschoben. Bei etwa 14 *mm* langen Embryonen findet man sie schon kaudalwärts von der Thyreoidea. Weiterhin nähern sich die kaudalen Enden der Thymusanlagen in der Medianebene und werden hier (unmittelbar vor der Trachea) bald miteinander durch Bindegewebe verbunden.

Bei fortgesetzter Verlängerung werden so immer größere Partien der paarigen Thymusanlagen miteinander zu einer scheinbar einfachen Bildung verbunden, die zuletzt im Mediastinum zu liegen kommt.

Am längsten behält die kraniale Partie der Thymusdrüse das paarige Aussehen. Hier findet man noch im dritten Embryonalmonate paarige Thymushörner, welche bis zur Thyreoidea hinaufreichen. Indem aber diese später atrophieren, vermehrt sich der Abstand zwischen Thyreoidea und Thymusdrüse.

Relativ häufig findet man beim Menschen in bezug auf die Zahl und Größe wechselnde Häufchen von Thymusgewebe, welche als abgetrennte

Stücke der Hauptthymus angesehen werden müssen, die bei der Wendung des Organs gegen das Mediastinum höher oben liegen geblieben sind.

A. Kohn (a) lenkte zuerst die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen kleiner gesonderter Thymusläppchen, welche bei der Katze sowohl dem äußeren als auch dem inneren Epithelkörperchen unmittelbar angeschlossen angetroffen werden. In der Mitte der Dorsalfläche der Schilddrüse wölbt sich ein Epithelkörperchen — das äußere — vor, und dicht neben diesem liegt ein Thymusläppchen. Innerhalb der Schilddrüse, vollständig von ihrem Gewebe umschlossen, liegt das innere Epithelkörperchen, wieder in innigster Verbindung mit einem Thymusläppchen. Entsprechend der für die Epithelkörperchen gewählten Bezeichnung unterschied *Kohn* auch die beiden Thymusläppchen als das äußere und das innere. Bei Hund und Ratte wurden gesonderte Thymusläppchen nur gelegentlich gefunden. Sie wurden auch von anderen Autoren an anderen Tieren wiederholt beobachtet, wenn auch nicht in jener strengen Regelmäßigkeit wie die Epithelkörperchen. *Schaper* fand Thymusläppchen beim Schaf. *E. Schmid* findet die äußeren, *Nicolas (e)* die inneren Thymusläppchen der Katze sehr konstant. *Symington* beschreibt gesonderte Thymusläppchen an der Schilddrüse des Faultieres (Bradypus tridactylus), *Kürsteiner* an der des Menschen.

Erst durch die embryologischen Untersuchungen hat die Frage der akzessorischen Thymusläppchen eine weitere Klärung erfahren. Während die früheren Autoren die Thymusläppchen als den Rest einer ursprünglichen Beziehung zwischen Thymus und Thyreoidea angesehen hatten, und noch *Jacoby (a, b)* das äußere, wie das innere Thymusläppchen der Katze für variable, inkonstante Reste der von der dritten Kiementasche stammenden Hauptthymus hielt, wies *Groschuff (a)* nach, daß außer der eigentlichen, aus der dritten Tasche stammenden Thymus noch ein zweites, aus der vierten Tasche stammendes Thymusmetamer bei vielen Säugetieren vorkommt. Die nach seiner Ansicht durch die Vermittlung der seitlichen Schilddrüsenanlagen zustande kommende Einbeziehung der aus der vierten Tasche hervorgegangenen Gebilde in die Schilddrüse bedingt auch die Aufnahme des vierten Thymusmetamers in das Innere der Schilddrüse. So wird dieses zum inneren Thymusläppchen. Das äußere Thymusläppchen dagegen ist in der Tat ein variabler, häufig fehlender Rest der mit dem äußeren Epithelkörperchen anfänglich verbundenen Spitze der eigentlichen Thymus, stammt also aus der dritten Tasche. Die gleiche Darstellung der Entwicklung gab auch *Verdun.* Seither liegen weitere Beobachtungen über das Vorkommen der Thymus IV bei den Säugern vor. Ihr Vorkommen beim Menschen beschreiben *Hermann* und *Verdun, Groschuff, Kürsteiner* und *Erdheim (c).* Der letztere Autor konnte in fünf Fällen das Thymusmetamer IV als ganz kleines Knötchen antreffen.

Von allen branchiogenen Organen ist die Thymus IV das variabelste, da es konstant bei keiner der untersuchten Spezies gefunden wird, am häufigsten bei den Wiederkäuern, ziemlich oft bei der Katze und Kaninchen, spurenweise auch beim Pferd, bei vielen Tieren niemals. Wie *Erdheim*

bemerkt, ist mit Rücksicht darauf, daß ganze Säugerordnungen nach dieser Richtung noch unerforscht sind, die Möglichkeit zurzeit nicht ausgeschlossen, daß es wirklich Säuger mit konstant dimetamerem Thymustypus gibt.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß ausnahmsweise auch die Anlage einer Thymus II beim Kaninchen beschrieben wurde.

Die Epithelkörperchen. Die Epithelkörperchen sind Kiemenspaltenderivate, welche bisher bei den Fischen nicht aufgefunden werden konnten. Sie treten zuerst bei den Amphibien auf und waren schon lange bekannt und als Nebenschilddrüsen bezeichnet, weil sie neben einem, irrtümlich als Schilddrüse gedeuteten Organ, dem ventralen Kiemenreste, liegen. Erst *Maurer (b)* brachte nähere Aufklärungen über ihre Entwicklung und ihren eigenartigen Bau. Bei den Anuren finden sie sich schon zur Larvenzeit, bei den Urodelen erscheinen sie erst nach der Metamorphose; ihre Bildung setzt den Verschluß der Kiemenspalte voraus. Bei Kaulquappen von Rana treten die Epithelkörperchen zu einer Zeit auf, wo die inneren Kiemen sich ausbilden und entstehen als kompakte Epithelknospen am ventralen Ende der dritten und vierten Schlundspalte. Auch die zweite Schlundspalte bildet eine solche Knospe, aus welcher sich nach *Maurer* ein Epithelkörper und die Karotisdrüse ausbildet. Andere Autoren erblicken in der Karotisdrüse allerdings nur eine Wucherung der Gefäßwand, ohne Beteiligung des Ephitels der Kiemenspalte. Die letzte Kiemenspalte bildet keine Epithelkörperchen. Die Epithelkörperchen beim Frosch lösen sich frühzeitig vom Mutterboden und behalten ihren epithelialen Charakter zeitlebens bei. Ihr Bau ist durchaus eigenartig und besteht aus spiralig ineinander geschobenen Zellsträngen, welche von einer zarten Bindegewebskapsel umschlossen werden. Eigenartig ist die Anordnung der kapillaren Blutgefäße unter dieser Kapsel *(Laurence-Herman)*. (Siehe farbige Abbildung.)

Bei den Reptilien fand *Verdun* bei Eidechsen, Schlangen und Schildkröten mindestens zwei Paar Epithelkörper; es ist ihm aber nicht gelungen, in allen Fällen das Branchiomer zu bestimmen, dem sie angehören.

Nach *Aimé (b)* liegt bei der Schildkröte auf jeder Seite ein Epithelkörperchen an der Karotis und eines in die Thymussubstanz eingebettet. Diese Organe sind etwa 1 *mm* groß, rund, oval oder dreieckig und besitzen Fortsätze, die etwa ebensolang sind, wie das Organ selbst.

Bei Vögeln sind die Epithelkörperchen Derivate der dritten und vierten Kiemenspalte und liegen ventral von der Thymusanlage der betreffenden Spalte. Nach *Verdun* bildet sich beim Hühnchen auch im Anschluß an den postbranchialen Körper noch ein drittes Epithelkörperchen, welches demnach ein Derivat der fünften Schlundspalte darstellt.

Die Epithelkörperchen der Säugetiere entwickeln sich aus der dritten und vierten Kiementasche, doch unterscheiden sie sich in ihrer Anordnung zur Thymus wesentlich von jenen der niederen Wirbeltiere. Sie entstehen nämlich nicht aus ventralen, sondern aus dorsokranialen Verdickungen der Kiementaschen.

Aus den beiden Kiementaschen gehen die Glandulae branchiales parathyreoideae und parathymicae III und IV hervor.

In dieser Vollständigkeit werden die Anlagen allerdings durchaus nicht immer gefunden, es scheint sogar, daß sie bisher bei keiner Spezies konstant vollzählig vorkommen *(Groschuff)*. Die beständigste aller dieser Bildungen ist die Thymus III, sowie das Epithelkörperchen III, dessen Anlage bisher bei keiner untersuchten Art vermißt wurde. In der Regel finden sich die Anlagen beider Epithelkörperchen bei Schaf, Rind, Ziege, Katze, Hund, Pferd, Fledermaus, Mensch, ferner bei Dromedar, Kaninchen, bei Affen und Echidna. Die Anlage des Epithelkörperchens IV fehlt beim Schwein, Igel, Maulwurf, Meerschweinchen, Maus, Ratte und Seehund.

Im Verlaufe der weiteren Entwicklung erfährt der ganze Komplex der aus den Kiementaschen hervorgehenden branchiogenen Gebilde Lageveränderungen, welche durch ihre Beziehungen zu der definitiven Thymus und zur Schilddrüse bedingt sind.

Die dritte Kiementasche schnürt sich in toto vom Schlundrohr ab, so daß ihre Derivate: Thymus und Epithelkörperchen gewöhnlich in Zusammenhang bleiben. Nach *Pepere* soll nicht nur ein Epithelkörperchen III vorhanden sein, sondern bei fast allen Säugetieren mit der Thymus III ein persistierendes, akzessorisches Parathyreoidealsystem zur Entwicklung gelangen, das in der Form von einzelnen Epithelzellgruppen und größeren Inseln parathyreoidealen Gewebes in der Thymus oder in der Region der Thymus zeitlebens nachweisbar ist. Tatsächlich bleibt das Epithelkörperchen vielfach der Thymus angeschlossen oder, wenn es sich loslöst, bleibt ein Läppchen der Thymus mit dem Epithelkörperchen in Zusammenhang, indem die Loslösung nicht an der Grenze, sondern im Thymusgewebe erfolgte.

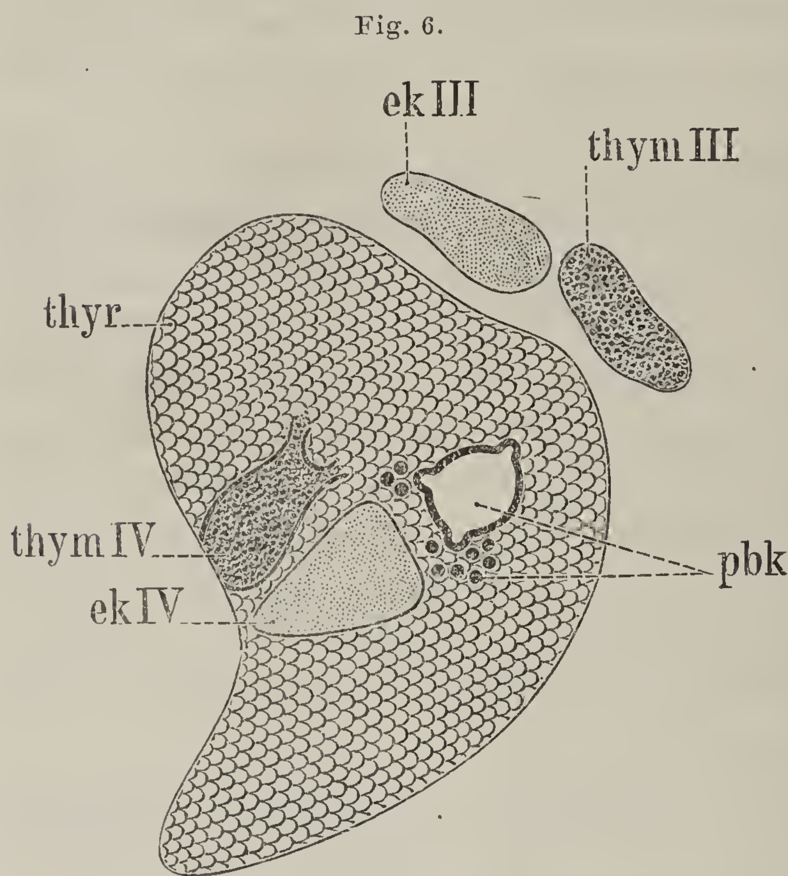
Komplizierter gestalten sich die Beziehungen des Epithelkörperchens der vierten Kiementasche. Diese haben zu der gewöhnlichen rudimentären Thymus IV dieselbe Beziehung, wie die der dritten Tasche zu der eigentlichen Thymus. Im Verlaufe der weiteren Entwicklung, wenn sich die vierte Tasche vom Schlundrohr ablöst, bleiben nicht nur ihre beiden Derivate: Epithelkörperchen IV und Thymus IV in Verbindung, sondern mit diesen Teilen kommt auch der postbranchiale Körper in Zusammenhang. Diese Gebilde erlangen dann sekundären Anschluß an die Schilddrüse und so gelangt das Epithelkörperchen IV in das Innere der Schilddrüse (inneres Epithelkörperchen) und wird von einem Thymusläppchen und überdies häufig noch vom postbranchialen Körper begleitet.

Der Ausbildung und der definitiven Lagerung der branchiogenen Organe entsprechend kann man die Säugetiere in verschiedene Gruppen zusammenfassen, wobei zu bemerken wäre, daß in bezug auf die definitiven Verhältnisse bei den einzelnen Tierarten und Individuen eine große Mannigfaltigkeit der anatomischen Lagerung anzutreffen ist.

Die vollkommenste Ausbildung erfahren die branchiogenen Gebilde bei den Wiederkäuern. Das Epithelkörperchen III bleibt in inniger Be-

ziehung mit der Thymus III, befindet sich gewöhnlich an der Spitze der Thymus und gelangt mit dem Kopfteile derselben kranialwärts, so daß man bei Schaf und Ziege das Epithelkörperchen an der Teilungsstelle der Karotis vorfindet. Das Epithelkörperchen IV liegt bei manchen Wiederkäuern der Schilddrüse äußerlich an (Rind) oder im Innern der Schilddrüse eingebettet (Schaf). Beim Rind fand *R. P. Rossi (a)*, von den typischen Epithelkörperchen abgesehen, makroskopische Knötchen von akzessorischem Parathyreoidealgewebe, welche im Fettgewebe der Nackengegend, in der Thymus cervicalis und praecardialis, im Cavum praecardiale und im Mediastinum eingestreut sind. Auch bei Lämmern und Ziegen konnte er kleine, oft schon makroskopisch sichtbare Knötchen von Parathyreoidealgewebe der Trachea entlang antreffen.

Fig. 6.

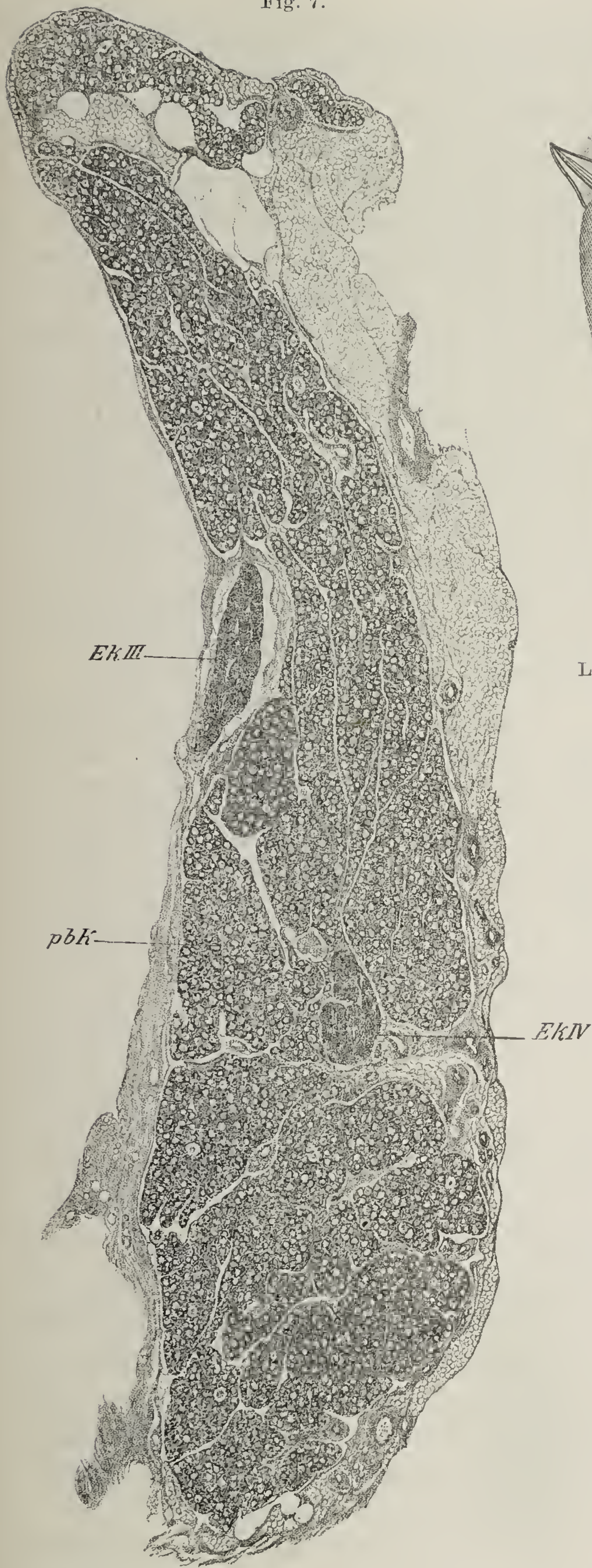


Schema der definitiven Verhältnisse der branchiogenen Organe der Katze. Nach *Kohn*.

Bei der zweiten Gruppe, den Fleischfressern (Katze), findet sich das Epithelkörperchen III ebenfalls in Verbindung mit dem kranialen Thymusende, gelangt aber in topographische Beziehung zur Schilddrüse. Durch die Rückwärtslagerung der Schilddrüse kommen die Derivate der dritten Kiementasche lateral von der Schilddrüse zu liegen und man trifft das Epithelkörperchen III an der Dorsalfläche der Schilddrüse zumeist am oberen Pol, zuweilen auch in der Mitte an (äußeres Epithelkörperchen). Dabei kann ein Läppchen der Thymus mit dem Epithelkörperchen in Zusammenhang bleiben. Das Epithelkörperchen IV ist in das Innere der Schilddrüse verlagert und wird gewöhnlich in Verbindung mit Thymusgewebe und zuweilen mit dem postbranchialen Körper mehr oder weniger tief im Innern der Schilddrüse angetroffen (Fig. 6 und 7).

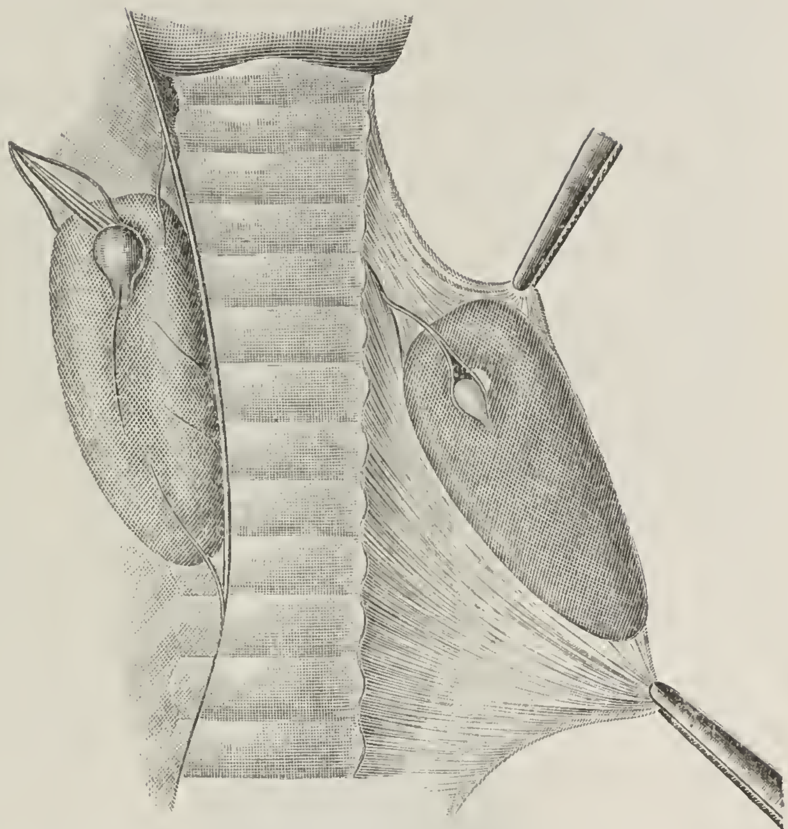
Analoge Verhältnisse liegen auch beim Hund (Fig. 8), Wolf, Dachs, Fuchs vor: das äußere Epithelkörperchen in einer Einbuchtung des oberen Schilddrüsenpoles, das innere im oberen Drittel oder in der Mitte der Thyreoidea im Innern des Gewebes. Bei dieser Gruppe sind überzählige Epithelkörperchen ziemlich selten anzutreffen. Nach *Harvier* und *Morel* finden sich bei der Katze in maximal 1—2% der Fälle akzessorische Epithelkörperchen im Gewebe der Halsthymus. Beim Hunde fand *Pepere* sowie ich in zwei Fällen ein überzähliges Epithelkörperchen, an der Aortenwurzel.

Fig. 7.



Schilddrüse mit beiden Epithelkörperchen und dem Reste des postbranchialen Körpers *(pbK)* bei der Katze. Vergr. 11 : 1. Eigenes Präp.

Fig. 8.



Lage der Epithelkörperchen beim Hunde; links ist die Schilddrüse zurückgeschlagen. Eigenes Präp.

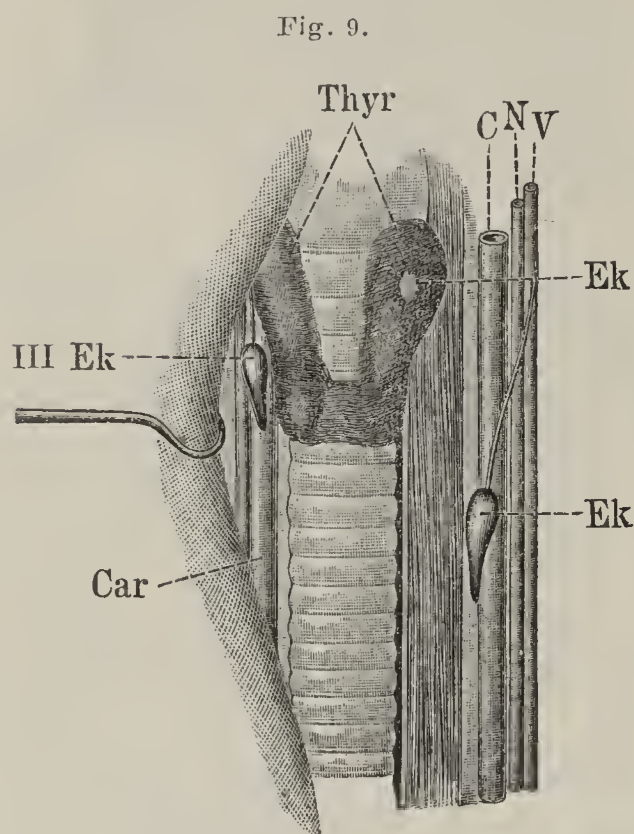
Pepere erwähnt den Befund eines im Ganglion plexiforme vagi eingeschlossenen Epithelkörperchens von *Stazzi.*

Beim Pferd fanden *Estes* sowie *Bobeau* analoge Verhältnisse, wie beim Hunde; das Epithelkörperchen III in naher Beziehung zum oberen Ende der Schilddrüse, das Epithelkörperchen IV unter der Schilddrüsenkapsel oder im Innern der Drüsensubstanz.

Bei einer dritten Gruppe von Tieren, deren Repräsentant das Kaninchen ist, gelangt das Epithelkörperchen III in der Regel kaudalwärts von der Schilddrüse. Man trifft beim erwachsenen Tiere dieses äußere Epithelkörperchen etwa $^1/_2$ bis $1^1/_2$ *cm* unterhalb der Schilddrüse, typisch an der Carotis angelagert, an einem zarten arteriellen Gefäßstil hängend. Es ist etwa 4—6 *mm* lang, $1^1/_2$ *mm* breit und hat ein Gewicht von 4—6 *mg.* Das Epithelkörperchen IV steht mit der Schilddrüse in Verbindung und ist im

Innern derselben zu finden (Fig 9). Wie *Erdheim* gefunden hat und *Pepere* bestätigen konnte, sind beim Kaninchen zahlreiche akzessorische Epithelkörperchen in der Thymus nachzuweisen, die offenbar Abkömmlinge der dritten Kiementasche darstellen. *Haberfeld* und *Schilder (b)* konnten in allen untersuchten Kaninchenthymen Epithelkörpergewebe nachweisen. Die Mehrzahl der akzessorischen Epithelkörperchen in der Thymus ist mehr gegen die Basis der Thymus gelegen, doch finden sich nicht selten auch größere Körperchen in der Spitze. Sie liegen gewöhnlich zwischen Thymusläppchen interlobulär, doch finden sich auch solche, die in das Thymusparenchym eingebettet sind, so daß die Zellen der Thymus direkt an die Zellen des Epithelkörperchens stoßen. Die Zahl und Größe der akzessorischen Epithelkörperchen ist wechselnd. Die Autoren konnten bis zu 26 Epithelkörperchen in einer Thymus nachweisen. Die Größe dieser akzessorischen Organe in der Thymus ist oft beträchtlich und übertrifft bisweilen in bedeutendem Maße die der Hauptepithelkörperchen in der Schilddrüse.

Fig. 9.



Lage der Epithelkörperchen beim Kaninchen. *C* = Carotis, *NV* = Nervus vagosympathicus. Eigenes Präp.

Bei den übrigen Nagern liegen die Verhältnisse komplizierter. Beim Meerschweinchen trifft man typischerweise nur zwei Epithelkörperchen an, welche offenbar Derivate der dritten Kiementasche bilden, da die vierte Tasche von vornherein nur rudimentär angelegt ist. Wenn beim erwachsenen Tier mehrere Epithelkörperchen vorhanden sind, entstanden sie offenbar durch Zerschnürung der Anlage des Epithelkörperchens III. Auch bei der Maus und Ratte verschwindet die vierte Kiementasche sehr frühzeitig, so daß die Anlage des Epithelkörperchens IV fehlt. Das Epithelkörperchen III liegt in das Schilddrüsengewebe eingebettet oder über die Oberfläche derselben hinausragend. *Erdheim (g)* fand bei der Ratte außer dem in der Schilddrüse gelegenen Körperchen nur selten noch ein zweites größeres, in jedem Falle aber eine mehr oder minder große Zahl von kleinen und kleinsten akzessorischen Epithelkörperchen auf der Strecke zwischen Hauptepithelkörper und Thymusspitze verstreut, in und an der Schilddrüse, unterhalb des unteren Schilddrüsenpols, um die Thymusspitze herum oder in der letzteren.

Von den Insektenfressern wurde in bezug auf den Maulwurf von *Verdun* behauptet, daß ihm das Epithelkörperchen III fehle; es soll zwar in der Anlage vorhanden sein, aber sehr bald spurlos verschwinden. Das einzige Paar Epithelkörperchen, das sich bei diesem Tiere findet, soll nach *Verdun* aus der vierten Kiementasche hervorgehen. Doch zeigte *H. Rabl (b)*,

daß auch beim Maulwurf und bei der Spitzmaus das vorhandene Epithelkörperchen ein Derivat der dritten Tasche bildet, und bemerkt überdies, daß bei dieser Tierart das Epithelkörperchen nicht bloß aus einem dorsalen Divertikel, sondern aus der ganzen Kiementasche hervorgeht.

Eine nächste Gruppe repräsentiert der Mensch. Hier liegt das Epithelkörperchen III am aboralen Rande der Dorsalfläche des Schilddrüsenlappens (äußeres und unteres Epithelkörperchen). Fragmente, welche sich von diesem Epithelkörperchen ablösen, bilden das akzessorische Thymoparathyreoidealsystem von *Pepere*. Das Epithelkörperchen IV (oberes Epithelkörperchen) liegt beim Menschen außerhalb der Schilddrüsenkapsel und gewöhnlich am oberen Rande der Schilddrüse, kranialwärts vom Epithelkörperchen III. Beim Affen trifft man die beiden Epithelkörperchen gleichfalls extrakapsulär der lateralen Schilddrüsenfläche angelagert. Beim Macacus Rhesus liegt häufig ein äußeres Epithelkörperchen an der lateralen Fläche ungefähr in der Mitte der Schilddrüse, seltener am oberen oder unteren Pole. Den anderen Epithelkörper findet man in der Mitte des Organes nahe der inneren Fläche, in die Substanz der Schilddrüse eingelagert. Dieses Körperchen ist gewöhnlich das größere.

Pathologisch-anatomische Veränderungen der Epithelkörperchen.

Die Entwicklungsanomalien, welche sich auf Abweichungen in der Lage, Zahl und Form der Epithelkörperchen, sowie auf versprengte Zellhaufen von Epithelkörperchen und auf Reste des postbranchialen Körpers beziehen, sind bereits in der Besprechung der Entwicklung gelegentlich erwähnt worden.

Von den regressiven Veränderungen ist die Atrophie der Epithelkörperchen bekannt, welche sich bei großen Strumen vorfindet *(Benjamins)*. *Haberfeld (d)* sah in zwei Fällen von Lues congenita hochgradige Atrophie aller vier Epithelkörperchen.

Hydropische Degeneration der Hauptzellen, welche zur Bildung zahlreicher Zerfallshöhlen im Parenchym führen kann, ist von mehreren Autoren beschrieben worden (*Benjamins, Petersen, Haberfeld* u. a.).

Amyloid in den Epithelkörperchen findet sich bei allgemeiner Amyloidose *(Schilder, Möller)*. In einem Fall von Tetanie mit chronischer Enteritis bei einem Erwachsenen fand *Haberfeld* amyloide Entartung kleinerer Gefäße der Epithelkörperchen ebenso, wie der Niere und der Milz.

Degenerationen und Nekrose der Epithelkörperchen kann man auch experimentell durch eine vorübergehende Ischämie erzeugen. Hierbei kommt es nach *Negri* und *Gozzi* nur selten zu regenerativen Veränderungen, während man solche insbesonders deutliche Kernteilungen in den Epithelzellen durch Injektion einer gesättigten öligen Lösung von Scharlachrot erzeugen kann.

Von den Zirkulationsstörungen bildet die Hyperämie, makroskopisch an der dunkelroten Färbung und mikroskopisch durch die strotzend gefüllten Gefäße erkennbar, einen ziemlich häufigen Befund.

Über Hämorrhagien der Epithelkörperchen soll bei der Besprechung der Kindertetanie näher berichtet werden. Hier sei nur erwähnt, daß frische Epithelkörperblutungen bei Erwachsenen einen seltenen Befund darstellen. *Haberfeld* erwähnt im ganzen vier Fälle aus der Literatur *(Erdheim, Pepere* (2), *Verebély),* denen er eine eigene Beobachtung (frische Chorea minor bei einem 88jährigen Manne mit einer frischen Blutung im linken unteren Epithelkörperchen) anfügt.

Akute Entzündungen der Epithelkörperchen sind bis jetzt nicht beschrieben worden, während chronische Entzündungen mehrfach beobachtet wurden *(Benjamins, Haberfeld).* Von allen spezifischen Infektionskrankheiten findet man bis jetzt in der Literatur nur Tuberkulose und Lues angegeben, welche Veränderungen in den Epithelkörperchen erzeugen. In den bis jetzt beschriebenen Fällen von Tuberkulose der Epithelkörperchen handelte es sich stets um allgemeine Miliartuberkulose. *Möller* fand in 6 Fällen in einem oder sogar in zwei Epithelkörperchen 2 bis 3 Tuberkeln, welche zu einer mehr oder minder hochgradigen Schädigung des spezifischen Parenchyms geführt hatten.

Primäre Epithelkörperchentumoren sind von *Benjamins, Weichselbaum, Erdheim* und *Verebély* beschrieben worden. Sie sind zumeist gutartig und können teils zu den Adenomen, teils zu den Hyperplasien gerechnet werden. Schon hier sei auf den von *Erdheim* erhobenen Befund der Hyperplasie der Epithelkörperchen bei der Osteomalacie hingewiesen.

Möller berichtet über drei Fälle, von welchen einer dadurch ein besonderes Interesse verdient, daß der Tumor ausschließlich aus oxyphilen Zellen hervorgegangen ist, ebenso wie in einem Falle von *Erdheim.* Zumeist handelt es sich bei den Tumoren, ebenso wie bei den Hyperplasien, um Vermehrung sämtlicher Zellformen der Epithelkörper.

Erdheim beschreibt einen Fall von Metastase eines Mammakarzinoms in ein Epithelkörperchen.

Physiologie des Schilddrüsenapparates.

Historisches.

Die Schilddrüse, von den Alten zusammen mit den Mandeln als Glandulae laryngis appositae oder adstantes genannt und zu den Speicheldrüsen gezählt, erhielt erst von dem ersten Bearbeiter der Drüsen des menschlichen Körpers *Wharton* (1656) nach ihrer Gestalt (θυρεός viereckig) den Namen Thyreoidea. Dieser Autor betonte die Wichtigkeit der Schilddrüse für die Plastik und Konfiguration des Halses und glaubte, sie habe den Zweck, die Formschönheit des menschlichen Halses, besonders des weiblichen, zu erhöhen.[1])

[1]) Implent (glandulae thyreoideae) enim vaera spacia circa laryngem, partesque ejus protuberantes in laevorem ac planitiem deducunt; praesertim in feminis, quibus ab hanc causam majores intigerunt, eorumque colla aequaliora ac venustiora reddunt. (Adenographia, p. 111.)

Solange man über den Bau des Organes nur mangelhaft unterrichtet war, konnten über seine physiologische Bedeutung die abenteuerlichsten Vorstellungen auftauchen. *Sömmering* konnte schon 1840 eine lange Reihe von Hypothesen, die man über den Nutzen der Schilddrüsen ersonnen hat, zusammenstellen und bereits widerlegen.

Hier mögen von den älteren Anschauungen nur einige Erwähnung finden. Ausführliche historische Darstellungen gaben *Fuhr* (1886), *Horsley* (1891), *Hellin* (1893) und *Langendorff* (1899).

Lange war die Meinung herrschend, daß die Drüse eine Verbindung mit der Kehlkopfhöhle habe und eine Flüssigkeit liefere, die das Innere des Kehlkopfes und der Luftröhre feucht erhalte. Im Sinne der schon von *Boerhave* aufgestellten Hypothese, daß das Organ von wesentlicher Bedeutung für die Stimmbildung sei, glaubt *Lalouette* (1750), daß das Schilddrüsensekret vielleicht durch die Lymphgefäße in das Kehlkopfinnere sich ergießend, die Stimme weicher mache, während nach *C. F. Merkel* (1857) und *P. Martyn* (1857) die Schilddrüse rein mechanisch zur Stütze des Kehlkopfes und zur Verstärkung der Stimme diene. Nach *Luschka* (1860) wirkt die Schilddrüse als mäßig elastischer Polster, um Kehlkopf, Luftröhre, Gefäße und Nerven des Halses vor direktem Muskeldruck zu schützen.

Eine unter Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse und insbesonders der reichlichen Vascularisation der Schilddrüse von *B. Schreger* (1791) ausführlich begründete Theorie erblickte in ihr ein Regulationsorgan für die Gehirnzirkulation. Tatsächlich ist die Thyreoidea mit ihren äußerst zahlreichen arteriellen und venösen Gefäßen, welche mit den großen Blutbahnen des Schädels in direktem Konnexe stehen und dann mit ihrem enorm entwickelten Kapillarnetz dem Blutstrome, der dem Gehirne zufließt und von dort abströmt, gewissermaßen vorgeschaltet. Bei der Betrachtung dieser Verhältnisse konnte leicht die Vorstellung auftauchen, daß die Schilddrüse als Blutreservoir des Gehirns dient, indem sie bei Zirkulationsänderungen ein Andrängen von Blut zum Gehirn verhindert, andererseits auch große vom Gehirn abfließende Blutmengen in ihre Bluträume aufnehmen kann.

Die *Schreger*sche Theorie, der sich bald auch *B. Rusch* (1806) anschloß, erfuhr aber bereits 1820 durch *B. Hofrichter* eine gründliche, auf anatomische Tatsachen und physiologische Beobachtungen gestützte Widerlegung. Im Jahre 1864 wurde die Regulationstheorie von *Liebermeister*, dem offenbar die *Schreger*sche Arbeit ebenso wie die *Hofrichter*sche Widerlegung unbekannt geblieben waren, von neuem aufgestellt, indem er der Schilddrüse die Funktion zuschreibt, einen geregelten, von der Schwere und anderen Zufälligkeiten unabhängigen Blutzufluß zum Gehirn zustande zu bringen. Je nach der Stärke des Blutdruckes wird sie mehr oder weniger als Sicherheitsventil geöffnet, um andererseits bei eintretender Anämie durch Kontraktion ihrer Gefäße das Blut nach oben, nach dem Gehirn zu treiben. Die zur Begründung vorgebrachten anatomischen und physiologischen Momente waren im wesentlichen die schon von *Schreger* angegebenen.

Auf Grund ausgedehnter Messungen wollte dann *Meuli* (1884) einen erheblichen Einfluß der Körperstellung auf das Volumen der Schilddrüse, ein Anschwellen beim Liegen und ein Abschwellen beim Sitzen nachweisen. Schon früher (1857) bemerkte *D. Forneri,* daß der Halsumfang während des Schlafes zunimmt und wollte deshalb die Schilddrüse mit dem Zustandekommen des Schlafes in Zusammenhang bringen.

Die alte *Schreger-Liebermeister*sche Lehre ist in neuerer Zeit in modernisiertem Gewande von *E.v. Cyon (a)* vorgeführt worden. *v. Cyon* meint, daß die in der Schilddrüse gebildete aktive Substanz, das Jodothyrin, die druckregulatorischen Nervenapparate des Herzens zu erhöhter Tätigkeit anrege. Auf diese Weise wird der Blutdruck herabgesetzt und die Zirkulation verlangsamt. Zugleich soll die zentrale Vaguserregung auf dem Wege der in den Bahnen dieses Nerven zur Schilddrüse ziehenden Vasodilatatoren eine Erweiterung der Schilddrüsengefäße herbeiführen, wodurch der Blutzufluß zum Gehirn weiter vermindert wird.

Wir werden erst nach der Besprechung der Wirkungen der Schilddrüsenextrakte in die Lage kommen, die Voraussetzungen der Theorie *Cyon*s auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Hier sei nur bemerkt, daß die so notwendigen und leicht beizubringenden experimentellen Beweise für eine Veränderung der Hirnzirkulation unter dem chemischen oder nervösen Einflusse der Schilddrüse bisher nicht vorliegen.

Eine schon zum Teil im Altertum behauptete und dann besonders von *J. F. Meckel* vertretene Ansicht postulierte innige physiologische Beziehungen zwischen der Schilddrüse und den weiblichen Genitalorganen. Ihre Stützen bildeten die Beobachtungen über die besondere Größe der Schilddrüse bei Frauen, ihre Anschwellung während der Menstruation, bei der Defloration und namentlich während der Gravidität.

Bei den Römern bestand die Sitte, den Hals neu vermählter Frauen mittelst eines Fadens zu messen und das Messungsergebnis zur Prüfung der Virginität zu verwerten.

Die Anschwellung der Thyreoidea während der Menses und namentlich in der Schwangerschaft ist auch in neuerer Zeit von guten Beobachtern konstatiert worden (*H. W. Freund* 1883). Ein Teil dieser Größenzunahme kann vielleicht auf den allgemeinen Gefäßturgor bezogen werden. Wir werden aber hören, daß zwischen der Schilddrüse und den Keimdrüsen tatsächlich biologische Beziehungen bestehen.

Nach einer bereits auf die Kenntnis des histologischen Baues und unter Berücksichtigung der Strukturanalogien der Schilddrüse mit den Lymphdrüsen und der Milz aufgebauten, zum erstenmal von *Tiedemann* ausgesprochenen Ansicht sollte die Schilddrüse mit der Blutbildung in Zusammenhang stehen und in dieser Beziehung die Milz unterstützen, ja sogar vertreten können (*Zesas, Credé*). Auch für eine Beeinflussung der Blutbildung, allerdings auf indirektem Wege, bringen die neueren Erfahrungen einige Belege.

Die Lebenswichtigkeit und die funktionelle Bedeutung des Schilddrüsenapparates für den ganzen Organismus erhellte zum ersten Male aus den schweren Folgen, welche die Exstirpation desselben nach sich zieht.

Die ersten Exstirpationsversuche an Tieren wurden zu therapeutischen Zwecken von *Raynard* (1834—35) ausgeführt. Die totale Entfernung des Kropfes bei Hunden gelang am häufigsten bei Tieren mittleren Alters, sehr selten bei alten; bei jungen, 2—3 Monate alten Tieren beobachtete er, daß der Tod einige Tage, ja sogar am Tage nach der Operation eintrat, ohne daß die Sektion irgendwelche Läsionen entdecken ließ, welchen man den Tod zuschreiben konnte. *Astley-Cooper* (1836) sah nach Entfernung der Schilddrüse zwei 10 Wochen alte Hunde krank und blödsinnig werden, doch sind die Tiere sehr bald nach der Operation getötet worden. Nach *Rapp* (1840) soll die Exstirpation der normalen Schilddrüse an einem Hund und an einer Ziege ohne Folgen geblieben sein, während nach Entfernung der kropfig entarteten Drüse sehr bald der Tod eintrat. Nach *v. Bardeleben* (1841) können Hunde und Kaninchen die Schilddrüsenentfernung ohne Folgen überleben. Nur bei einem Hunde sah er nach der Operation schwere Krampferscheinungen.

Dem Physiologen *Moritz Schiff* gebührt das Verdienst, zum erstenmal im Jahre 1854 an einer Reihe von Tierarten die Folgen der Thyreoidektomie näher studiert und darauf hingewiesen zu haben, daß diese Operation von schweren Krankheitserscheinungen gefolgt ist. *Schiff*s Versuchsergebnisse, welche in seiner Arbeit: „Über die Zuckerbildung in der Leber" (Würzburg 1859) veröffentlicht wurden, blieben aber ein Vierteljahrhundert unberücksichtigt, bis er selbst (1884) angesichts der inzwischen am Menschen gemachten Erfahrungen über die Folgen der Kropfexstirpation an seine älteren Tierversuche erinnerte und dieselben durch neue ergänzte.

In Hunderten von Tierversuchen und in zahlreichen Fällen von Totalexstirpationen des Kropfes beim Menschen ist seither festgestellt worden, daß die totale Entfernung der Schilddrüse schwere, häufig zu letalem Ausgange führende Erkrankungen zur Folge hat. Die negativen Ergebnisse, über welche von einzelnen Autoren berichtet wurde, erklären sich zum Teil dadurch, daß irrtümlicherweise andere Halsorgane, z. B. die Speicheldrüsen und nicht die Schilddrüse oder diese nur teilweise entfernt wurde, teils dadurch, daß die Tiere nach der Exstirpation nicht genügend beobachtet wurden, um die charakteristischen Erscheinungen wahrnehmen zu können. Wichtiger schien der Einwand, welchen *H. Munk* in den 80er Jahren gegen die Deutung der Folgen der Thyreoidektomie erhoben und bis in die 90er Jahre mit großem Eifer verteidigt hat. *Munk* bezog die von ihm beobachteten Folgezustände nicht auf die Entfernung der Drüse, sondern auf die Verletzung der benachbarten Nerven, beziehungsweise auf die Nebenverletzungen, welche durch die Operation gesetzt worden sind. Dem gegenüber ist von verschiedenen Seiten gezeigt worden, daß man die Drüsennerven in der verschiedensten Weise reizen oder verletzen kann, daß tiefe eiternde Wunden am Halse gesetzt werden können,

ohne daß jemals die charakteristischen Symptome eintreten, welche der Totalexstirpation des Organs stets folgen, unabhängig davon, ob die Nerven verletzt sind oder nicht. Heute wird wohl von keiner Seite mehr in Zweifel gezogen, daß die nach der Totalexstirpation des Schilddrüsenapparates eintretenden Krankheitserscheinungen auf den Wegfall der innersekretorischen Tätigkeit dieses Organs bezogen werden müssen.

Es waren zwei in der Erscheinungsweise und im Verlaufe völlig verschiedene Krankheitsbilder, welche nach dieser Operation beobachtet werden konnten. Einerseits eine rasch einsetzende, in schweren Krämpfen sich äußernde, offenkundig das Nervensystem betreffende Erkrankung, welche man wegen der Ähnlichkeit mit einem längst bekannten idiopathischen Krankheitsbilde des Menschen **Tetanie** benannte und andererseits ein mehr chronisch sich entwickelnder Zustand, der durch Ernährungsstörungen der verschiedensten Art, beim Menschen insbesondere durch eigenartige ödematöse Schwellung der Haut, durch Abnahme der Geisteskräfte und bei jugendlichen Individuen durch eine auffällige Hemmung des Wachstums charakterisiert war und welcher die Bezeichnung **Myxoedème postopératoire** *(Reverdin)* oder allgemeiner **Kachexia strumi-** resp. **thyreopriva** *(Kocher)* erhielt. Man betrachtete diese Krankheitsbilder nicht als wesensdifferente, sondern auf die Beobachtungen am Menschen gestützt, welcher nach Entfernung der Schilddrüse ebenso an akuten, wie an chronischen Folgezuständen erkranken kann, als ätiologisch und pathogenetisch einheitliche Krankheiten, die durch Übergänge miteinander verbunden sind.

Die Erklärung für die auffallende Tatsache, daß der Wegfall einer Organfunktion zwei völlig verschiedene Symptomenkomplexe herbeiführen könne, ist auf Grund von Tierversuchen in den verschiedensten Faktoren, im Alter der Tiere, in äußeren Bedingungen (wie die Umgebungstemperatur), in der Verschiedenheit der Tierspezies und dadurch bedingten Differenzen des Vorkommens von akzessorischen Schilddrüsen und endlich im Stoffwechsel und in der Ernährungsweise gesucht worden. Das entscheidende Moment schien das letztgenannte zu sein, denn es zeigte sich typisch, daß die Schilddrüsenentfernung bei Carnivoren stets eine tödliche Tetanie bedingte, während bei Herbivoren eine solche stets vermißt und nur Ernährungsstörungen in Form einer chronischen Kachexie, oder im jugendlichen Alter Wachstumsstörungen beobachtet werden konnten.

Erst durch die Entdeckung der Glandulae parathyreoideae durch *Sandstroem* (1880) ist die Grundlage für eine zutreffende Deutung dieser Differenzen im Verhalten der verschiedenen Tierarten geschaffen worden. Allerdings dauerte es auffallend lange, bis diese anatomische Basis für die experimentelle Forschung benutzt wurde. Erst 10 Jahre später ist vom französischen Physiologen *E. Gley* gezeigt worden, daß auch Pflanzenfresser, wie Kaninchen, an Tetanie erkranken, wenn man bei diesen Tieren nicht nur die Schilddrüsen, sondern auch die örtlich von diesen entfernt an der Carotis gelegenen Glandules exstirpiert, also eine Thyroïdectomie complète ausführt.

Nach *Gley* treten die Glandulae parathyreoideae erst dann in Funktion, wenn die Schilddrüse entfernt ist. Er betrachtete die ersteren als akzessorische Organe von embryonalem Bau, welche sich erst nach Exstirpation des Hauptorganes zu funktionierendem Schilddrüsengewebe differenzieren. Zugleich soll auch eine Transformation ihrer Struktur im Schilddrüsengewebe eintreten.

Nachdem durch die gründlichen Untersuchungen *A. Kohn*s die Anatomie der Glandulae parathyreoideae vollkommen aufgeklärt wurde, konnte die Erforschung ihrer funktionellen Bedeutung mit Aussicht auf Erfolg vorgenommen werden. Im Jahre 1896 zeigten *Vassale* und *Generali*, daß beim Hund die Entfernung aller Epithelkörperchen zur Tetanie führt, während umgekehrt die Exstirpation der Schilddrüse mit Erhaltung der Epithelkörper symptomlos vertragen wird. Diese Versuchsergebnisse wurden zwar in der Folge von mehreren Seiten bestätigt (*Rouxeau* 1896, *Gley* 1897, *Moussu* 1894, *Welsh* 1898, *Capobianco* 1899), doch traten in ihrer Deutung manche Divergenzen zutage. Die pathogenetische Bedeutung der Glandulae parathyreoideae bei der sogenannten Tetania strumipriva fand namentlich bei den Chirurgen nicht die entsprechende Würdigung.

Auf Grund eigener Versuche, in welchen nicht nur die Tetanie nach Epithelkörperentfernung, sondern auch das Auftreten von Wachstumsstörungen bei jungen Carnivoren nach Entfernung der Schilddrüsen und Schonung der Epithelkörper demonstriert wurde, habe ich (1901) die genetische Verschiedenheit der Tetanie und Kachexie betont und den für die Kropfoperation wichtigen Vorschlag gemacht, daß bei jeder Strumektomie die Epithelkörper unbedingt geschont werden sollen und nach Tunlichkeit auch ein Rest der Schilddrüse zurückgelassen werden möge.

Spätere Arbeiten von *Jeandelize* (1903), *Walbaum* (1903), *Pineles* (1904), *Erdheim* (1906), *Pfeiffer* und *Meyer* (1907), *Hagenbach* (1907), *Haberfeld* und *Schilder* (1909) brachten weitere Beiträge zur Kenntnis der Tetania parathyreopriva. Nur wenige Autoren (*Blum*, *Caro* [1903], *Kishi* [1904], *S. Vincent* und *Jolly* [1904]) nehmen einen abweichenden Standpunkt in dieser Frage ein.

Heute kann es als feststehend betrachtet werden, daß die nach Entfernung des Schilddrüsenapparates auftretenden akuten nervösen Erkrankungen in ihrer Genese von der Schilddrüse unabhängig und nur durch Mitentfernung der Epithelkörper bedingt sind, daß die Tetanie somit durch Wegfall der Tätigkeit der Glandulae parathyreoideae hervorgerufen wird und richtig nur als **Tetania parathyreopriva** bezeichnet werden kann. Die Frage, ob diese nach der alleinigen Entfernung der Epithelkörper auftretende Krankheit völlig identisch ist mit jener, welche der totalen Thyreoparathyreoidektomie folgt, ist allerdings noch nicht endgültig entschieden. Doch muß hervorgehoben werden, daß eine Differenz im Symptomenbilde bei derselben Tierart und gleichem Alter der verwendeten Tiere kaum wahrzunehmen ist. Es können nur Unterschiede in

der Rapidität des Auftretens und in der Intensität der Erscheinungen vorkommen.

Einen wesentlichen Fortschritt für die Schilddrüsenphysiologie brachte die erfolgreiche Bekämpfung der Ausfallserscheinungen durch Substitution des Organs.

Den Gedanken, die durch die operative Entfernung der Schilddrüse gesetzten Störungen mittelst einer Transplantation zu beheben, faßte zum ersten Male *M. Schiff* im Jahre 1884 und es gelang ihm, schilddrüsenlose Hunde durch die Transplantation frischer Schilddrüse in die Peritonealhöhle längere Zeit am Leben zu erhalten. Erst durch die exakten Versuche von *v. Eiselsberg* (1892) ist der Nachweis geführt worden, daß die implantierte Schilddrüse einheilen und das Auftreten der postoperativen Tetanie verhüten kann. Durch die Versuche von *Schiff* ermutigt, hat *Kocher* die Schilddrüsentransplantation auch am Menschen allerdings ohne Erfolg versucht, während *Bircher* (1890) bei einer Frau mit Kachexia strumipriva durch die Schilddrüsenimplantation einen vorübergehenden Erfolg erzielen konnte. *Horsley* trat dann mit dem Vorschlage hervor, die Einpflanzung von Schafschilddrüsen nicht nur beim postoperativen, sondern auch beim genuinen Myxödem und beim Kretinismus zu versuchen. Die hierauf von mehreren Chirurgen ausgeführten Implantationen hatten kürzer oder länger dauernde günstige Erfolge.

Gegenüber der relativ schwierigen und nicht ganz harmlosen operativen Transplantation bedeutete die Einführung der Substitutionstherapie mittelst Zufuhr von Schilddrüsensaft schon methodisch einen großen Fortschritt; sie ist besonders bedeutungsvoll für die nähere Erkenntnis der Funktion des Schilddrüsenapparates.

Im Jahre 1891 berichteten *Pisenti* und zu gleicher Zeit *Vassale* und bald nach ihnen *Gley,* daß es gelingt, die nach Schilddrüsenentfernung auftretenden Erscheinungen durch intravenöse Injektion von wässerigen Extrakten der Schilddrüse zum Rückgang zu bringen. Als Ausfallserscheinungen beim Tier wurden damals in erster Reihe oder fast ausschließlich die tetanischen Symptome betrachtet, und die erzielten Besserungen betrafen nur die Tetanie. Die Kachexie und Tetanie sind damals noch als einheitliche Krankheitsbilder betrachtet worden.

Wenn wir auch heute wissen, daß die nach Entfernung des Schilddrüsenapparates auftretenden akuten Störungen auf die Mitentfernung der Glandulae parathyreoideae zu beziehen sind, und die älteren Angaben über die Substitution der Schilddrüse demnach einer Revision bedürfen, so ist doch inzwischen durch ausgedehnte Erfahrungen am Menschen festgestellt worden, daß die Schilddrüsenstoffe spezifische Heilmittel für alle jene Krankheitszustände bilden, welche durch ein Fehlen oder ungenügendes Funktionieren der Schilddrüse entstanden sind. Die therapeutischen Erfolge der Schilddrüsenmedikation bilden ein wichtiges Beweisstück für die innersekretorische Tätigkeit der Schilddrüse. Durch die Feststellung der physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenstoffe, insbesondere ihres mächtigen

Einflusses auf den Stoffwechsel gewann man dann einen näheren Einblick in den Mechanismus der Schilddrüsenfunktion. Wichtige Ergänzungen lieferte die Symptomatologie der Hypo- und Hyperthyreosis beim Menschen.

Für die nähere Erkenntnis des Chemismus der Schilddrüse war die Entdeckung *Baumanns* im Jahre 1895, daß die normale Schilddrüse Jod in organischer Bindung in erheblicher Menge enthält, von besonderer Bedeutung.

Glandulae parathyreoideae.

Exstirpationsversuche.

Die parathyreoprive Tetanie bei Tieren.

Die Folgen der Entfernung der Glandulae parathyreoideae, beziehungsweise des ganzen Schilddrüsenapparates bei Tieren sind je nach der Spezies und dem Alter der Versuchstiere einigermaßen verschiedene. Neben der typischen, in eigenartigen Muskelkrämpfen sich manifestierenden **akuten Tetanie** kommen auch andere, mit Lähmungserscheinungen verknüpfte akute Erkrankungen vor. Zuweilen sieht man abortive Formen sowie eine nur in einer Übererregbarkeit der Nerven sich dokumentierende sog. **latente Tetanie,** letztere nach partieller Parathyreoidektomie, und endlich bei manchen Tieren eine mit verschiedenen trophischen Störungen einhergehende **chronische Tetanie.**

Das typische, beim Hund und bei der Katze am besten ausgeprägte Krankheitsbild der akuten Tetanie ist folgendes: Nach einer Latenz von 24—72 Stunden, während welcher schon Appetitlosigkeit, sogar völlige Verweigerung der Nahrungsaufnahme, gesteigerter Durst, zuweilen auch herabgesetzte Körpertemperatur und Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, sowie in der letzten Zeit das Phänomen der mechanischen Übererregbarkeit peripherer Nervenstämme wahrzunehmen sind, treten zunächst fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln des Kopfes, des Gesichtes, des Rückens und des Schwanzes auf. An den folgenden Tagen werden diese Muskelkrämpfe häufiger und intensiver; man bemerkt ein Wetzen an der Schnauze, steifen Gang, Auftreten mit dem Pfotenrücken, häufig auch eine durch tonischen Krampf bedingte eigenartige Stellung der Pfoten, daneben diffuse klonische Krämpfe in verschiedenen Muskelgruppen, insbesondere ein typisches, durch blitzartige Zuckungen hervorgerufenes Schütteln der einzelnen Extremitäten.

Das *Chvostek*sche Phänomen (Zuckungen im Gebiete des Facialis bei einem Perkussionsschlag vor dem äußeren Gehörgang) ist zuweilen sehr deutlich, fehlt aber oft und kann daher als pathognomonisches Zeichen nicht verwertet werden. Viel deutlicher ist bei Katzen ein tonischer Krampf in den Masseteren beim Abwärtsziehen des Unterkiefers. Das *Trousseau*sche Phänomen kann manchmal in sehr frühen Phasen beob-

achtet werden und fehlt selten während der typisch ausgebildeten Erkrankung. Druck auf die Nervenstämme der oberen oder unteren Extremität, noch deutlicher aber Umschnürung der Extremitäten löst einen tonischen Krampf aus.

Im weiteren Verlaufe der Erkrankung verbreiten sich die klonischen Krämpfe auf nahezu alle Muskeln des Körpers und es tritt dann ein sog. tetanischer Anfall ein. Ein solcher setzt mit stark gesteigerter Atem- und Herztätigkeit und weiterer Erhöhung der schon während der früheren Krämpfe angestiegenen Körpertemperatur auf 41—42·5° C ein. Plötzlich legt sich das Tier auf die Seite und zeigt äußerst frequente dyspnoische Atmung, die von einzelnen tiefen krampfhaften Inspirationen unterbrochen wird, oder es tritt Opisthotonus und tetanischer Zwerchfellkrampf ein und das Tier geht im Anfall an Erstickung zugrunde. Sehr häufig erholen sich jedoch die Tiere selbst von einem sehr schweren Anfalle, es wird die Atmung und die Herzaktion allmählich langsamer, die Temperatur sinkt sogar unter die Norm und es bleibt nur eine hochgradige Mattigkeit zurück. Nach einer kürzeren oder längeren Pause von einigen bis 48 Stunden verstärken sich die fibrillären Zuckungen zu einem neuerlichen Anfalle. Nach einigen Anfällen magern die Tiere sehr stark ab, sie verweigern jede Nahrungsaufnahme, erbrechen wiederholt, haben häufige diarrhöische, zuweilen blutige Stuhlentleerungen und gehen spätestens 10—14 Tage nach der Operation zugrunde.

Der Sektionsbefund ist, von einer häufig wahrnehmbaren Pneumonie abgesehen, gewöhnlich ein negativer. *Carlson* und *Jacobson (b)* machen auf die häufig anzutreffenden Hämorrhagien in der Darmschleimhaut parathyreopriver Hunde aufmerksam.

Bei jungen Hunden beobachtet man eine etwas abweichende Form der Tetanie. Es treten zwar auch klonische Muskelzuckungen in einzelnen Regionen auf, doch am häufigsten sind Anfälle von tonischen Krämpfen in der Glottis, in den Respirations- und Extremitätenmuskeln. Der ganze Körper und insbesondere die hinteren Extremitäten werden steif gestreckt, so daß man das Tier in dieser Seehundstellung frei in der Luft halten kann. Bei der häufigen Wiederholung solcher Anfälle entwickelt sich eine starre Lähmung der hinteren Extremitäten, welche bei der Fortbewegung am Boden nachgeschleift werden. Die Tiere gehen an aufsteigender Lähmung zugrunde.

Die totale Thyreoidektomie beim Kaninchen — zur sicheren Entfernung aller vier Epithelkörper muß bei dieser Tierart die Schilddrüse ganz exstirpiert oder doch zum großen Teile reseziert werden — führt gleichfalls zu einer äußerst akut verlaufenden Tetanie. Das Befinden der Tiere ist 1—3 Tage ungestört, dann sieht man Schwirren in den Masseteren, vereinzelte klonische Zuckungen in verschiedenen Muskeln; plötzlich tritt ein heftiger tetanischer Anfall ein und die Tiere gehen unter allgemeinen Erstickungskrämpfen zugrunde. Zuweilen genügt schon die Exstirpation der zwei äußeren Epithelkörperchen, um beim Kaninchen eine absolut töd-

liche und häufiger noch um eine chronisch verlaufende Tetanie hervorzurufen. Vielfach, namentlich wenn man an älteren Tieren arbeitet, tritt aber selbst nach der Exstirpation aller vier Epithelkörperchen keine tödliche Tetanie ein. *Haberfeld* und *Schilder* konnten zeigen, daß durch die Exstirpation der Thymus, beziehungsweise der in ihr enthaltenen akzessorischen Epithelkörperchen auch in solchen Fällen eine tödliche Tetanie erzeugt werden kann. Bemerkenswert ist, daß eine Anzahl von Tieren auch nach der Entfernung sämtlicher Epithelkörperchen am Leben bleibt.

Bei der Ratte erzeugte *Cristiani* (1893) durch Thyreoparathyreoidektomie eine Tetanie. Die Folgen der Zerstörung der Epithelkörper durch Kauterisation wurden von *Erdheim* genau beschrieben. Er unterscheidet 4 Grade der Tetanie bei Ratten. Die leichteste Form äußert sich in einem raschschlägigen Tremor der Extremitäten und vereinzelten gröberen Muskelzuckungen beim Aufheben des Tieres. Einen schwereren Grad stellen die spontan eintretenden klonischen Zuckungen, Zittern der Extremitäten, Zuckungen im Fazialisgebiete und Schwirren der ganzen Körpermuskulatur dar. Der dritte Grad zeigt sich in tonischen Krämpfen, die durch Abschnüren der Extremitäten künstlich ausgelöst werden können, aber auch spontan auftreten, im Laufen auf den geballten Pfoten, Streckkrämpfen der Extremitäten- und Rückenmuskeln. Als schwerste Erkrankungsform ist das Auftreten von epileptiformen Anfällen, beziehungsweise von Status epilepticus in der Dauer von mehreren Stunden anzusehen. Im ganzen zeigt die Tetanie der Ratten einen chronischen Charakter und äußert sich auch in den noch später zu erwähnenden trophischen Störungen.

Die Exzision der Epithelkörperchen mit Schere und Pinzette wird jedoch anscheinend auch von diesen Tieren weniger gut vertragen, als die Kauterisation, denn nach *Iselin* gehen fast alle Ratten, denen die Epithelkörper wirklich entfernt worden waren, innerhalb der ersten zwei Tage an starker Tetanie zugrunde.

Die von *Pfeiffer* und *Meyer* beschriebene Epithelkörpertetanie der Mäuse verläuft in zwei Stadien. Zunächst sind nach einer Latenz von 12—24 Stunden Anfälle von klonischen Krämpfen mit tonischer Starre abwechselnd vorhanden, dann folgt das zweite Stadium mit lebhafter motorischer Unruhe, Ataxie und tonischer Starre. Die Tiere werden somnolent und gehen nach langer Agonie ein.

Bei Ziegen ist nach *Christens* nach der totalen Parathyreoidektomie und, wie ich aus eigener Erfahrung weiß, auch nach Exstirpation der Schilddrüsen mit den oberen Epithelkörpern eine stürmisch verlaufende Tetanie zu beobachten.

Bei Schafen sahen *Mac Callum, Thomson* und *Murphy* nach der Parathyreoidektomie in 3 Fällen nur leichte Muskelzuckungen, und in 3 Fällen von 5 eine ausgesprochene Kachexie, jedoch keine typische Tetanie. Dieselben Autoren beobachteten bei jungen Ziegen von 8 Fällen viermal deutliche Muskelzuckungen ohne wirkliche tetanische Konvulsionen, in 2 Fällen eine typische, äußerst heftige Tetanie und in 2 anderen Fällen

keine Symptome. *R. P. Rossi (c)* fand gleichfalls, daß Ziegen und Lämmer nicht nur die partielle Parathyreoidektomie (Entfernung von zwei äußeren und einem inneren Epithelkörperchen), sondern auch die Exstirpation aller vier Epithelkörper oft gut vertragen. Doch konnte er feststellen, daß vielfach akzessorische kleine, oft schon makroskopisch sichtbare Parathyreoideae der Trachea entlang vorhanden sind.

Bei Affen konnte *Horsley (b)* nach der Totalexstirpation der Schilddrüse in einigen Fällen akute Tetanie beobachten und glaubte, daß die akut nervösen Folgeerscheinungen nur bei jugendlichen Tieren und solchen, welche in kälterer Umgebung gehalten werden, auftreten. Auch andere Forscher *(Munk, Langhans, Murray, W. Edmunds, Kocher, v. Eiselsberg, Capobianco* und *Mazzioti)* berichteten über akute Tetanie bei Affen nach Totalexstirpation der Schilddrüse, bemerkten aber, daß die Krankheit nicht so regelmäßig zum Tode führt wie bei Fleischfressern und vielfach Übergänge in ein chronisches Stadium von Kachexie mit ausgeprägter Apathie aufweist.

Nach isolierter Exstirpation der vier Epithelkörper des Rhesus-Affen sah ich gesteigerte Nervenerregbarkeit, fibrilläre Zuckungen, endlich tetanische Anfälle, denen die Tiere erlagen. *Pineles* beschreibt eine symptomatisch gleiche, doch in ihrem Verlaufe mehr chronische Form der Tetanie bei Affen.

Bei Vögeln (Hühnern) haben *Doyon* und *Jouty* durch Kauterisation der Epithelkörper eine typische, mit Übererregbarkeit und Muskelzuckungen einhergehende Tetanie erzeugt, welche schon nach 6—10 Stunden nach der Operation einsetzt und gewöhnlich innerhalb 24—36 Stunden zum Tode führt. Bei Schildkröten sahen *Doyon* und *Kareff* nach Kauterisation der Epithelkörper zum Tode führende Lähmungen. Bei Fröschen (Rana esculenta) wurden die Folgen der Entfernung der Epithelkörperchen im letzten Jahre in unserem Institute von *Laurence Hermann* studiert. In einer Versuchsreihe konnte das Auftreten einer durch Übererregbarkeit sich manifestierenden Tetanie, welche unter Lähmungserscheinungen zum Tode führte, beobachtet werden. Weitere Versuche hatten ein fragliches Resultat, da die meisten Tiere an interkurrenten Infektionskrankheiten zugrunde gingen. Die Versuche werden fortgesetzt.

Es zeigt sich somit, daß bei allen untersuchten Tierarten durch die Entfernung, beziehungsweise Zerstörung aller Glandulae parathyreoideae ein durch eigenartige Symptome im Gebiete des Nervensystems charakterisiertes Krankheitsbild zu erzeugen ist, welches nach kürzerer oder längerer Dauer zum Tode führt.

Die unblutige Ausschaltung der Epithelkörper ist mir in Versuchen, diese Organe bei der Katze durch Röntgenstrahlen oder Radiumemanation zu zerstören, nicht gelungen.

In einigen vorliegenden Angaben über thyreotoxisches Serum *(Gontscharnkow, Mankowsky, Demoor* und *van Lint)* sind nach der Injektion solcher Sera einsetzende nervöse Erscheinungen und tetanische

Muskelkrämpfe verzeichnet. In den sorgfältigen Versuchen von *Mac Callum,* welcher durch Immunisierung von Gänsen mit Epithelkörperchen des Hundes ein zytolytisches Serum für die Glandula parathyreoidea gewinnen wollte, konnten bei Hunden nach wiederholter Injektion dieser Sera weder klinische Erscheinungen des Funktionsausfalles der Epithelkörper, noch irgendwelche pathologisch-histologische Veränderungen an diesen Organen beobachtet werden.

Die **partielle Parathyreoidektomie** mit Hinterlassung von zwei Epithelkörpern, wie man sie bei Kaninchen, Ziegen und Schafen stets ausführt, wenn man die Schilddrüsen entfernt, denn es bleiben die äußeren Epithelkörperchen vollkommen intakt, hat zumeist keine nervösen Symptome zur Folge. Wenn aber die teilweise Entfernung der Epithelkörper mit kaum vermeidbaren Läsionen der zurückgelassenen Drüschen oder mit einer Schädigung ihrer Blutversorgung verbunden ist, wie bei den Carnivoren, dann sieht man fast immer mehr oder weniger schwere Symptome der Tetanie, die aber spontan zurückgehen. Solche passagere Tetanien konnte ich bei Hunden, bei einem Fuchs und auch an Affen wiederholt beobachten, wenn bei der reinen Schiddrüsenexstirpation die Ausschälung der Epithelkörper schwierig war und Quetschungen dieser Organe nicht vermieden werden konnten. Solche Tiere erholten sich nach sehr kurzer Zeit.

Nach der Entfernung von mehr als zwei Epithelkörpern gehört das Auftreten der Tetanie fast zur Regel, doch ist sie auch in diesen Fällen häufig nur vorübergehend. Wenn ein tödlicher Ausgang zu beobachten ist, dann findet man bei der Sektion das zurückgelassene Körperchen entweder atrophisch oder noch häufiger durch sekundäre Prozesse zerstört.

Bleibt aber ein Tier nach der partiellen Parathyreoidektomie (Entfernung von 2—3 Epithelkörperchen) zunächst symptomenfrei, so befindet es sich dennoch in einem Zustande der **latenten Tetanie.** *Vassale* beobachtete eine solche latente Tetanie zum ersten Male bei einer Hündin, welcher drei Epithelkörper entfernt wurden, und die an einer passageren Tetanie erkrankt, aber völlig genesen war und einmal sogar zwei, nicht ausgetragene Junge geworfen hatte. Bei einer zweiten Gravidität 18 Monate nach der Operation trat im Anschluß an die Geburt von 4 gesunden Jungen und bei reichlicher Milchabsonderung plötzlich schwerste Tetanie ein, die erst durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz allmählich gebessert und geheilt wurde.

Das Auftreten einer Tetanie nach partieller Parathyreoidektomie bei graviden Tieren ist öfters beschrieben und weiters auch festgestellt worden, daß, wenn teilweise parathyreoidektomierte, anscheinend völlig gesunde Tiere gravid werden, zugleich mit der Gravidität ein Ausbruch der Tetanie erfolgt *(Adler* und *Thaler). Fromme* konnte durch Injektion von Plazentarextrakt bei solchen Tieren eine Tetanie provozieren. *Zanfrognini* wiederholte die Versuche *Frommes*, nur mit dem Unterschiede, daß er statt frischen Plazentargewebes 30—40 *g* eines aus der Plazenta gewonnenen Nucleoproteins injizierte; er konnte dabei in keinem Falle sichere Tetanie beobachten.

In Anbetracht des Umstandes, daß die Schilddrüse während der Schwangerschaft sich unzweifelhaft vergrößert, untersuchte *Zanfrognini* ferner, ob nicht durch Insuffizienz dieses Organes während der Schwangerschaft eklamptische Symptome hervorgerufen werden. Er entfernte fünf graviden Katzen und einer graviden Hündin die Thyreoidea; es stellten sich in der Folge niemals Tetaniesymptome ein, mit Ausnahme eines einzigen Tieres, bei welchem tödliche Tetanie auftrat; die histologische Untersuchung ergab jedoch eindeutig, daß in diesem Falle bei der Exstirpation der Thyreoidea die Epithelkörperchen durch Quetschung der zu- und abführenden Gefäße geschädigt wurden.

Rudinger konnte zeigen, daß bei Katzen, denen nur die äußeren Epithelkörperchen exstirpiert wurden, durch die Einverleibung von verschiedenen Giften (Atropin, Morphin, Ergotin, Kalomel, Tuberkulin, tiefe Äthernarkose) eine passagere Tetanie erzeugt werden kann. Man muß wohl annehmen, daß in diesen Fällen eine relative Insuffizienz der Epithelkörperfunktion gewissermaßen latent vorhanden ist, so daß bei jeder hinzutretenden Störung des Stoffwechsels die Erscheinungen der Tetanie manifest werden.

Bei jeder akuten Tetanie sind neben den nervösen Erscheinungen noch sonstige Symptome, vor allem **trophische Störungen,** wie struppiges Fell, Haarausfall, Ekzeme, hochgradige Abmagerung zu beobachten, welche um so ausgesprochener sind, je länger das Tier die Operation überlebt. Ähnliche Folgen kann man auch nach partieller Parathyreoidektomie bei Kaninchen, die keine Tetanie bekommen und längere Zeit überleben, sehen. Solche Tiere sind in ihrem Ernährungszustande mehr oder weniger stark geschädigt. Auf die im Gefolge der Parathyreoidektomie auftretende Kachexie hat noch neuerdings *Gley* (γ) ausdrücklich hingewiesen.

Bei der Rattentetanie, welche einen auffallend chronischen Verlauf hat, beschreibt *Erdheim,* dessen Tiere 54—162 Tage die Operation überlebten, eine konstante Veränderung an den Zähnen. In der 6. bis 10. Woche treten auf der mit Schmelz überzogenen, vorderen Fläche der oberen und unteren Nagezähne opake, weiße Flecken auf, die von der Basis gegen die Spitze des Zahnes vorrücken. Es handelt sich um zirkumskripte, fehlerhafte Bildungen des Zahnschmelzes, der abfallen und zu einer Fraktur des Zahnes führen kann. Die oberen Nagezähne restituieren sich nach der Fraktur rasch. Nach Fraktur der unteren Zähne etablieren sich häufig nekrotisierende Geschwüre. Die Veränderungen an den Zähnen bedingen eine Verminderung der Nahrungsaufnahme, führen sogar zu hochgradiger Inanition und Kachexie der Tiere. Die histologische Untersuchung der Zähne zeigte, daß die trophischen Störungen in den Nagezähnen sehr bald nach der Epithelkörperläsion einsetzen und einerseits in einer mangelhaften beziehungsweise fehlenden Verkalkung des Dentins und andererseits in Hypoplasien des Schmelzes bestehen.

Die parathyreopriven Veränderungen des Rattenzahnes hat dann *Toyofuku* (unter *Erdheims* Leitung) näher untersucht und festgestellt, daß

im Bereiche der Pulpa, die Atrophie der Odontoblasten vielleicht ausgenommen, keine spezifischen Veränderungen anzutreffen sind. Die wichtigsten und für die Festigkeit des Zahnes ausschlaggebenden parathyreopriven Störungen finden sich im Dentin und bestehen im wesentlichen darin, daß das ständig hinzukommende Dentin gar nicht oder nur unvoll-

Fig. 10.



Querschnitt eines unteren Nagezahnes einer normalen Ratte.
S. e. = Schmelzepithel, *Sch.* = Schmelz, *vk.* = verkalktes Dentin, *uk.* = unverkalktes Dentin, *P.* = Pulpa. Präp. von *L. Fleischmann.*

ständig und sehr spät verkalkt. Während unter normalen Verhältnissen die kalklose Schicht sehr schmal ist und das kalkhältige Dentin an Dicke beträchtlich prävaliert (Fig. 10), ist das Verhältnis längere Zeit nach der Operation nicht selten ein umgekehrtes geworden (Fig. 11). Dabei nimmt im allgemeinen das kalkfreie Dentin von hinten nach vorne kontinuierlich ab, während das kalkhältige in der gleichen Richtung zunimmt. Im Baue

und der Wachstumsart des Dentin ist es begründet, daß die kalkfreie Zone stets der Pulpa, die kalkhältige dem Schmelz zugewendet ist. Während unter normalen Verhältnissen, infolge des Umstandes, daß die Dentinverkalkung in Form von dicht aneinander liegenden Dentinkugeln stattfindet, die kalkhältige Dentinzone konvex gegen die kalkfreie vorgebuchtet ist, findet man nach der Epithelkörperexstirpation zwischen der kalkhältigen und kalkfreien Zone einen anfänglich schmalen, später oft sehr breiten Streifen eingeschoben, welcher unvollständig verkalkt ist und aus kalklosem Dentin besteht, das kleine und große isoliert stehende Dentinkugeln enthält. Man findet Einwachsungen von Blutkapillaren aus der Pulpa ins Dentin. Nachdem im Verlaufe der Tetanie die Bedingungen für die Kalkablagerung im Dentin aus unbekannten Gründen wechseln, trifft man auch am Zahn abwechselnd vollständig, unvollständig und gar nicht verkalkte Dentinschichten, in großer Mannigfaltigkeit. Die Kalkarmut des Dentins verringert die Festigkeit des Zahnes, was sich 1. in der wellenförmigen Verkrümmung des Zahnes, 2. in Frakturen äußert, welche bald außerhalb, bald innerhalb der Zahnalveole liegen können. *Erdheim* beschreibt in einem Falle noch besonders schwere degenerative Veränderungen des Dentins, die in einer eigenartigen schichtweisen Aufspaltung und Ausfüllung der Dentinspalten mit schleimig erweichtem Pulpagewebe bestanden.

Fig. 11.



Querschnitt eines unteren Nagezahnes einer parathyreoidektomierten Ratte. Legende wie bei Fig. 10. Präp. von *L. Fleischmann.*

Im Schmelz und Schmelzepithel treten die Veränderungen viel später auf als im Dentin und betreffen zunächst den hintersten Anteil des Zahnes. Die Schmelzgrenze gegen das Dentin ist stets eine ebenmäßige. Nur wenn das dem Schmelz als Unterlage dienende Dentin wellenförmig gestaltet ist, macht der Schmelzüberzug die Falten mit. Die dem Schmelzepithel zugekehrte Fläche ist ganz unregelmäßig großbuchtig. Auf der Höhe der Falten, sowie in den Einsenkungen zwischen den einzelnen Buchten wird das Schmelzepithel ganz dünn, es kommt zu typischen Erosionen, in deren Bereich das Schmelzepithel dem Dentin direkt anliegt und in bald geringerem, bald höherem Grade destruiert ist. Man findet an Stelle des regulären Schmelzepithels eine ungeordnete Epithelmasse, die nicht selten kleine oder große strukturlose Schmelztropfen einschließt. An einzelnen Stellen kommt es zu Abhebungen des Schmelzepithels; hier, sowie an der Stelle der Erosionen bleibt die weitere Schmelzproduktion aus, so daß die ganze Schmelzdicke betreffende Defekte entstehen.

Den Einfluß, welchen die Epithelkörperchen auf die Dentinverkalkung ausüben, studierte dann *Erdheim (n)* in Versuchen mit Epithelkörperchentransplantationen. Implantationen von eben exstirpierten Epithelkörperchen desselben Tieres, das sich bis zur Wiederanheilung der Epithelkörperchen im parathyreopriven Zustande befand (Autotransplantationen) sind in mehreren Fällen gelungen. Der Effekt der gelungenen Autotransplantationen der Epithelkörperchen war, daß zunächst im Dentin konstant ein kalkarmer Streifen auftrat, der aus jener, der Operation unmittelbar folgenden Zeit stammte, die zwischen der Exstirpation der Epithelkörper und ihrer definitiven Einheilung am fremden Orte lag. Dem kalkarmen Transplantationsstreifen folgt dann in jener Zeit, wo die eingeheilten Epithelkörperchen ihre Funktion ausüben, das postoperative Dentin, das zum größten Teil vollständig verkalkt. Der Transplantationsstreifen bleibt im weiteren Verlaufe zum größten Teil bestehen, rückt mit dem fortschreitenden Längenwachstum nach vorne und außen, wird mit dem übrigen Dentin an der Nagefläche allmählich abgenutzt, um im zweiten Monate nach der Operation vollständig zu verschwinden.

Homoiotransplantationen, welche weitere Aufklärungen versprachen, gelangen *Erdheim* nicht, indem die fremden Epithelkörper zum größten Teile bald zugrunde gingen. Nur in einem Falle ist eine partielle Einheilung der eingepflanzten Epithelkörperchen eingetreten. Die Anwesenheit von Epithelkörperchengewebe machte sich funktionell sehr deutlich bemerkbar. Einer Ratte wurden nach galvanokaustischer Entfernung beider Epithelkörper 12 Tage später zwei Epithelkörper einer anderen jungen Ratte in die Bauchdecke überpflanzt. Nach weiteren 11 Tagen wurden die beiden fremden Epithelkörper exstirpiert und 9 Tage später das Tier getötet. Das Parenchym beider Transplantate erwies sich wohl als reduziert, jedoch in einem guten Zustand lebhafter Regeneration befindlich. Die Nagezähne zeigten eine komplizierte Beschaffenheit der Dentinstruktur. Auf

das gut verkalkte präoperative Dentin folgte nach innen eine fast kalkfreie Dentinschicht I., aus der ersten Versuchsperiode stammend, in der das Tier ohne Epithelkörperchen lebte. Diese Dentinschicht ist identisch mit jener, welche *Erdheim* bei der Autotransplantation als Transplantationsschichte bezeichnet. Dann folgte eine dickere Dentinschicht II., deren Kalkgehalt gering, doch viel größer ist, als in der Schicht I., offenbar aus jener Versuchsperiode, in der das Tier die zwei fremden Epithelkörper beherbergte. Entsprechend dem unvollständigen Einheilungsresultate ist auch die Verkalkung dieser Schicht unvollständig. Die jüngste Dentinschicht III. aus der Versuchsperiode, in der das Tier durch die Entfernung der fremden Epithelkörperchen zum zweiten Male epithelkörperchenlos gemacht wurde, ist wieder ganz kalkfrei. Diese Versuche beweisen den großen Einfluß der Epithelkörperchen auf den Kalkstoffwechsel, und *Erdheim* hebt mit Recht hervor, daß wir im Nagezahn der Ratte ein ungemein feinfühliges Reagens besitzen, das uns auf dem Wege der Morphologie Einblick in die Vorgänge des Kalkstoffwechsels im Organismus gestattet.

Über Störungen des Wachstums und insbesondere der Knochenentwicklung nach der Parathyreoidektomie bei jungen Ratten berichtete *Iselin.* Er fand, daß, wenn solche Tiere nicht an den tetanischen Symptomen akut zugrunde gehen, sondern (nach etwaiger Einpflanzung von Epithelkörpern in die Milz) längere Zeit überleben und dabei das Bild der Kachexie darbieten, sie im Gewicht und in der Körpergröße gegenüber den Kontrolltieren erheblich zurückbleiben, wobei sich im Röntgenbilde eine Kleinheit des Skeletts bei normaler Entwicklung der Formen ergibt. Anatomisch zeigt an den Knochen das Mark starke Veränderungen: einen Knochentumor im Sinne eines Milztumors, lymphoides Mark statt Fettmark, follikuläres Aussehen. An der Epiphyse ist die Erschließung des Knorpels und der Umbau unvollständig. Zwischen den Markspressen bleibt Knorpelgrundsubstanz und im Marke selbst sind Knorpelinseln erhalten. Das Bild hat mit einem athyreotischen Knochen nichts gemeinsam, erinnert aber stark an die rachitischen Veränderungen. *Iovane* und *Vaglio* konnten allerdings bei parathyreoidektomierten jungen Hunden, die etwa 2 Monate nach dem Eingriff unter dem Symptomenbilde der Tetanie eingingen, weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen des Knochensystems nachweisen.

Die totale Entfernung der Epithelkörper beeinträchtigt die Heilung der Frakturen, und zwar nach der Richtung, daß sich die Verknöcherung des knorpeligen Callus verzögert, wie dies *Canal* an Ratten und *Morel* an jungen Katzen nachweisen konnten.

Morel findet, daß auch die partielle Epithelkörperchenexstirpation die Callusheilung stört und zeigt, daß bei gleichzeitiger Epithelkörperchenmedikation die Callusbildung bei jungen Tieren rascher erfolgt, als ohne diese. Nach ihm ist bei Zufuhr von Epithelkörpersubstanz das Dicken-

wachstum der Femurcompacta ohne Rücksicht auf den Kalziumgehalt der Nahrung bei jungen Katzen fast um das Doppelte vermehrt.

Auch *Erdheim* konnte bei spontaner, ebenso wie bei künstlich erzeugter Knochenfraktur nach Epithelkörperexstirpation bei Ratten die Bildung eines auffallend kalkarmen, typisch rachitischen Callus sehen.

Erdheim (l) bezeichnet auf Grund seiner Untersuchungen an Ratten als wesentlichen Effekt der Epithelkörperexstirpation auf das wachsende Skelett das Kalklosbleiben oder die verspätete und unvollständige Verkalkung des im Rahmen des physiologischen Knochenumbaues neu hinzugekommenen Knochengewebes. Nach ihm stimmen die gefundenen Bilder mit jenen überein, die *Pommer* als das Wesen der Rachitis und Osteomalacie auffand, so daß der am Skelett konstatierte Effekt der parathyreopriven Alteration des Kalkstoffwechsels als Rachitis bezeichnet werden kann.

Als Zeichen sonstiger trophischer Störungen nach der Parathyreoidektomie wäre noch die von *Erdheim (g)* bei einer Ratte mit chronischer Tetanie beobachtete Kataraktbildung anzuführen. Endlich ist auf das ziemlich konstante Vorkommen von Albuminurie bei der Tetanie der Tiere, auf welche zuerst *Pfeifer* und *Meyer* die Aufmerksamkeit gelenkt haben, hinzuweisen. *Massaglia* glaubt, daß die Albuminurie, beziehungsweise eine Nephritis als pathognomisches Symptom einer parathyreopriven Autointoxikation zu betrachten sind. Entzündliche und degenerative Veränderungen in der Niere beschreibt auch *Harvier* und bestätigt ebenso wie *Delitala* den von *Gozzi* erhobenen Befund von schweren und ausgedehnten Läsionen, besonders fettiger Degeneration der Leber an parathyreoidektomierten Tieren.

Die Beziehungen der Epithelkörperchen zu den anderen innersekretorischen Organen werden noch späterhin näher erörtert. Hier sei nur erwähnt, daß nach den Angaben *Guleke*s die Exstirpation der Nebennieren zu einem Sistieren der schweren Anfälle bei der parathyreopriven Tetanie führt, während die Unterbindung der Nebennierenvenen nur vorübergehend die Tetanie zum Schwinden bringt. Die Angabe von *Silvestri,* daß die Exstirpation der Keimdrüsen die Folgen der Thyreoparathyreoidektomie hintanhalte, konnten weder *Massaglia (e)*, noch *Cléret* und *Gley* bestätigen. Die vorherige Exstirpation schützt weder Hund, noch Kaninchen in irgend einer Weise gegen die Wirkung der Entfernung der Epithelkörperchen. Die Resultate von *Silvestri* sind offenbar einem Fehler in der Technik der Versuche zuzuschreiben.

Sehr bemerkenswert sind die Angaben *Iselin*s über den Einfluß der Parathyreoidektomie der Mütter auf die Nachkommenschaft. Die Nachkommen ektomierter Ratten zeigen an sich schon eine erhöhte elektrische Erregbarkeit und sind gegen die Parathyreoidektomie so empfindlich, daß sie schon nach 4—10 Stunden unter den Erscheinungen einer erschreckend heftigen Tetanie zugrunde gehen.

Krankheitsbilder beim Menschen, welche auf Störungen der Epithelkörperfunktion zu beziehen sind.

Die Tetanie beim Menschen.

Die Tetanie des Menschen (zum erstenmal von *Steinheim* in Altona 1830, bald darauf 1831 von *Dance* unter dem Namen Tetanus intermittent beschrieben, von *Corvisart* 1852 mit dem heutigen Namen bezeichnet) ist eine Erkrankung, welche durch tonische, intermittierende, zumeist die oberen Extremitäten, seltener auch sonstige Körpermuskeln betreffende, oft schmerzhafte Krämpfe (Geburtshelferhandstellung) bei freiem Bewußtsein charakterisiert ist. Als pathognomische Zeichen der bei dieser Krankheit bestehenden Übererregbarkeit des Nervensystems sind anzusehen: das *Trousseau*sche Phänomen (in der anfallsfreien Zeit können durch Druck auf die Nervenstränge oder die Gefäße der erkrankten Extremitäten Krämpfe ausgelöst werden), das *Erb*sche Phänomen (die elektrische Übererregbarkeit motorischer Nerven für den galvanischen Strom), das *Chvostek*sche Phänomen (die mechanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven), das *Hoffmann*sche Phänomen (die Übererregbarkeit sensibler Nerven für elektrische und mechanische Reize) und die Übererregbarkeit der Sinnesnerven für den elektrischen Strom *(Chvostek jun., v. Frankl-Hochwart).*

In neuester Zeit weisen *Ibrahim,* sowie *Falta* und *Kahn* darauf hin, daß auch im Gebiete des vegetativen Nervensystems eine Übererregbarkeit gegenüber mechanischen, insbesondere aber chemischen Reizen (Adrenalin, Pilokarpin) bestehe und an den Erfolgsorganen vegetativer Nerven zahlreiche Symptome gesteigerter Erregung (verstärkte Herzaktion, Gefäßspasmen, angiospastische Ödeme, Ziliarmuskelkrämpfe, Hypersekretion, spastische Zustände am Magen, vorübergehende Leukocytose, Störungen der Wärmeregulation) vorhanden seien.

Bei chronischen oder chronisch rezidivierenden Fällen von Tetanie findet man nicht selten trophische Störungen, welche hauptsächlich die ektodermalen Gebilde (Haare, Nägel, Haut, Zahnschmelz und Ziliarepithel) betreffen. Nach *Falta* und *Kahn* besteht im akuten Stadium der Tetanie eine beträchtliche Steigerung vieler Faktoren des Stoffwechsels: gesteigerte Eiweißeinschmelzung mit Störungen im Eiweißabbau (Steigerung der Ammoniakausscheidung und des sogenannten Peptidstickstoffs), gesteigerte Kohlehydratmobilisierung und Verbrennung, gesteigerte Kalorienproduktion, gesteigerte Kalziumausscheidung. Ähnliche, aber weniger ausgesprochene Stoffwechselstörungen dürften auch im chronischen Stadium vorliegen und die Ursache der Kachexie bilden.

Vom ätiologischen Gesichtspunkte wird die Tetanie der Erwachsenen von *v. Frankl-Hochwart (a)* in folgende Gruppen eingeteilt: 1. Die Tetanie bei sonst gesunden Individuen (idiopathische Tetanie, Arbeitertetanie), 2. die Tetanie bei Magen- und Darmaffektionen, 3. die Tetanie bei akuten

Infektionskrankheiten, 4. die seltene Tetanie nach Vergiftungen, 5. die Tetanie der Maternität (der Schwangeren, der Gebärenden und Säugenden), 6. die Tetanie nach Kropfexstirpation und 7. die Tetanie in Zusammenhang mit Nervenkrankheiten. Zu diesen Gruppen wäre noch als 8. die Kindertetanie hinzuzufügen.

Die im vorangehenden Kapitel mitgeteilten experimentellen Erfahrungen über die Tetania parathyreopriva bilden nun eine Grundlage für die nähere Erörterung der Frage der Pathogenese der menschlichen Tetanie, insbesondere der Rolle der Glandulae parathyreoideae beim Zustandekommen dieser Krankheit beim Menschen.

Die Tetanie nach Kropfexstirpation **(Tetania strumipriva)** kann wohl zwanglos in der gleichen Weise auf eine Mitentfernung, beziehungsweise auf Läsionen der Epithelkörperchen bei der Strumaoperation zurückgeführt werden, wie die experimentelle Tetanie der Tiere. Auf diese Erkrankungsform hat zum erstenmal *Nathan Weiß* (1880) auf Grund von Beobachtungen auf der Klinik *Billroth* aufmerksam gemacht und sie mit der Entfernung der Schilddrüse in genetischen Zusammenhang gebracht. Seine anfänglich von mehreren Seiten bezweifelte Auffassung fand bald durch die Erfahrungen im Tierexperiment nach Exstirpation der Schilddrüse Bestätigung und so blieb bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts die Lehre in Geltung, daß die Ursache der Tetanie der Wegfall des Schilddrüsengewebes sei. Seit den Arbeiten von *Vassale* und *Generali* ist aber die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörperchen bei der Tetania strumipriva von mehreren Seiten *(Biedl, Jeandelize)* hervorgehoben worden. *Pineles (f)* wies darauf hin, daß das Fehlen der Tetanie bei Thyreoaplasie und nach der Exstirpation des sog. Zungenkropfes und die Beobachtungen von Tetanie nach partieller Strumektomie wichtige Argumente für die Annahme von Beziehungen zwischen Tetania strumipriva und Epithelkörperchen bilden. Diese Anschauungen wurden durch die nekroskopischen Befunde wesentlich gestützt. *Benjamins* konnte zeigen, daß an exstirpierten menschlichen Kröpfen 1—3 Epithelkörperchen anhaften können, wodurch die postoperativ eintretende Tetanie zur Genüge erklärt ist. *Erdheim (g)* fand, daß in drei Fällen von Tetanie nach partieller Strumektomie alle vier Epithelkörper mitentfernt worden sind. Nur in einem Falle war ein durch Unterbindung der Blutzufuhr nekrotisch gewordenes Epithelkörperchen vorhanden.

Auf Grund dieser Erfahrungen kann es wohl heute als feststehend betrachtet werden, daß die Tetanie nach totaler Exstirpation der Struma ihre Ursache in der Mitentfernung der Epithelkörperchen hat und richtig als Tetania parathyeopriva zu bezeichnen ist.

Ob es nach Strumektomien zu einer Tetanie kommt oder nicht, wird davon abhängen, ob parathyreoidales Gewebe in genügender Menge und in funktionsfähigem Zustande zurückgelassen wurde. Die Operationsmethoden der Strumen werden in erster Reihe zu berücksichtigen haben, daß nach

Tunlichkeit **alle Epithelkörper geschont** werden müssen.[1]) Da, wie wir später noch sehen werden, auch die Hinterlassung einer genügenden Menge von Schilddrüsenparenchym bei der Kropfoperation unerläßlich ist, werden jene Methoden vorzuziehen sein, welche aus dem Kropfe einen entsprechenden Anteil intrakapsulär resezieren, resp. enukleieren. Zu diesen gehören die Keilresektion nach *Mikulicz* und die Resektionsenukleation nach *Kocher.*

Delorme und *Alamartine,* welche der postoperativen Tetanie eine ausführliche Studie widmen, heben ausdrücklich hervor, daß man, um die Tetanie zu vermeiden, bei der Strumektomie die partielle bilaterale Resektion des unteren Poles der Schilddrüse und seine Ligatur als Ganzes vermeiden muß. Zu vermeiden ist auch die Ligatur der Arteria thyreoidea inferior in der Nähe der Arteria parathyreoidea, d. h. unmittelbar außerhalb der Kapsel. Es sei vielmehr soviel wie möglich die subkapsuläre Exstirpation im Niveau der Epithelkörperchenregion anzuwenden. Die Autoren beschreiben ausführlich, mit mehreren Bildern illustriert, ein neues Verfahren der subkapsulären Exstirpation der Schilddrüse, welches hauptsächlich beim Morbus Basedowii anwendbar ist.

In Analogie mit den Tierversuchen kann auch beim Menschen eine **postoperative passagere Tetanieform** infolge von mechanischen Läsionen oder durch Schädigung der Blutversorgung der Epithelkörper zur Beobachtung gelangen. Es sind in der Literatur Fälle beschrieben, in welchen nach einer Strumektomie ein Zustand latenter Tetanie angenommen werden mußte, denn durch gewisse auslösende Momente, vor allem in der Gravidität, ist die Tetanie manifest geworden *(Meinert).*

Eine zweite Tetanieform, bei welcher der Epithelkörperursprung im Tierexperimente bewiesen ist, und welche nunmehr auch beim Menschen in der gleichen Weise erklärt werden kann, ist unter dem Namen der **Maternitätstetanie** schon lange bekannt. Die nahen Beziehungen zwischen der Tetanie und der Tätigkeit der weiblichen Generationsorgane (Menstruation, Gravidität, Laktation) sind vom klinischen Standpunkte wiederholt hervorgehoben worden.

v. Frankl-Hochwart stellt in seiner Monographie 76 Tetaniefälle als Beispiele zusammen, in welchen die Erkrankung 28mal bei Graviden, 19mal nach der Geburt und 29mal während des Säugegeschäftes eingetreten ist.

Die Graviditätstetanie charakterisiert sich klinisch dadurch, daß die sonst von Tetanie freien weiblichen Individuen im Verlaufe einer Schwangerschaft an Tetanie erkranken. Dabei kann die Tetanie seltener gleich während der ersten Gravidität auftreten und sich dann bei jeder neuerlichen Gravidität mit gleicher oder verstärkter Intensität wiederholen oder

[1]) In zwei von *Boese* und *Lorenz* publizierten Fällen kam es nach der partiellen Strumektomie, bei welcher unversehens je ein Epithelkörperchen entfernt wurde, zu einer schweren Tetanie, die in einem Falle spontan, im anderen erst nach einer Epithelkörperchentransplantation zurückging.

sie tritt wie gewöhnlich, erst bei einer späteren Schwangerschaft auf. Die Tetaniesymptome werden erst in einem vorgerückten Stadium der Gravidität manifest. Der Verlauf ist im allgemeinen günstig, doch sind auch einige Todesfälle beobachtet. In schweren Fällen spricht sich *E. Frank* für die Berechtigung einer Unterbrechung der Schwangerschaft aus.

Nachdem wir im Tierversuche sahen, daß nach partieller Parathyreoidektomie, die völlig symptomenlos überstanden wird, eine Gravidität oder die Laktation zum Ausbruche einer Tetanie führen kann, ist der Schluß naheliegend, daß auch beim Menschen eine latent vorhandene Epithelkörperinsuffizienz die Grundlage bildet, auf welcher dann durch Veränderungen in der Tätigkeit der Generationsorgane und dadurch gesetzte Stoffwechselalterationen die manifeste Tetanie ausgelöst wird. In Ermangelung näherer anatomischer Untersuchungen bei dieser Tetanieform des Menschen können wir allerdings vorerst nicht entscheiden, ob die postulierte Unzulänglichkeit dieser Organe als anatomischer Defekt schon von vornherein bestand oder erst als Produkt der im weiblichen Organismus eingetretenen Veränderungen entstanden ist.

Neuestens berichtet *Haberfeld (d)* über den ersten Fall von spontaner Graviditätstetanie, welcher anatomisch untersucht wurde. Die vier Epithelkörperchen waren makroskopisch weder in Größe, noch sonst in Farbe oder Gestalt irgendwie verändert. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in zwei Epithelkörperchen mäßig große Narben mit Zeichen von Parenchymschwund und nachheriger Bildung kleiner Cysten in der Umgebung. In einem Epithelkörperchen waren nur Rundzelleninfiltrate; in dem vierten Epithelkörperchen eine Atrophie in so hohem Grade, daß die Läppchen gar keine Epithelzellen mehr enthielten. Während ein Teil der Epithelkörperchenveränderung, die Narben, ziemlich alten Datums sein müssen, ist die Atrophie der einen Parathyreoidea wahrscheinlich durch das Wachstum einer Struma während der wiederholten Graviditäten ausgelöst worden.

Die anatomische Untersuchung dieses Falles von idiopathischer Graviditätstetanie zeigt demnach das Vorhandensein einer Epithelkörperchen-insuffizienz und stützt die Anschauung, daß diese Erkrankung auf einem Hypoparathyreoidismus beruht.

Von den übrigen Tetanieformen liegen bisher nur so spärliche Untersuchungen der Epithelkörperchen vor, daß hier die pathogenetische Bedeutung einer Epithelkörpercheninsuffizienz nur auf die Analogie mit den Tierversuchen gestützt, hypothetisch angenommen werden kann.

Über die **Tetania gastrica** sind bereits einige genaue pathologisch-anatomische Befunde vorhanden. Die Epithelkörperchen wurden normal oder sogar wohl ausgebildet gefunden *(Erdheim, Mac Callum, Kinnicutt)*. Neuestens teilt *Haberfeld* die anatomischen Befunde von drei Fällen von Tetanie der Erwachsenen mit. In dem einen Falle, wo eine chronische Enteritis bestand, zeigten zwei Epithelkörperchen ausgedehnte entzündliche Infiltrate um die größeren Venen, amyloide Degeneration kleinerer Gefäße,

starke hydrophische Degeneration der Hauptzellen, die zur Bildung zahlreicher Zerfallshöhlen im Parenchym führte. In einem zweiten Falle mit sehr hochgradiger Tetanie bestand eine abnorme Kleinheit der Epithelkörperchen, vielleicht infolge von älteren Blutungen, und in einem dritten Falle von chronischer Intestinalerkrankung mit Tetanie war gleichfalls Hypoplasie der Epithelkörperchen mit strahligen Narben nachzuweisen. Es liegt wohl nahe, die Auslösung der Tetanie bei bestehender relativer Insuffizienz der Epithelkörperfunktion in toxischen Substanzen zu suchen, welche bei einer Magendarmerkrankung, insbesondere bei Stauungen, im Magenkanal entstehen und zur Resorption gelangen *(Durand, Falta* und *Kahn)*.

In bezug auf die **Tetanie bei Infektionskrankheiten** ist die häufige Erkrankung der Epithelkörper an Tuberkulose und die von verschiedenen Seiten bemerkte auffallende Häufigkeit des *Chvostek*schen Phänomens bei Tuberkulösen bemerkenswert. *Rudinger (c)* erwähnt einen von *Carnot* und *Delion* beobachteten, sehr instruktiven Fall, in welchem bei einer hochgradig tuberkulösen Frau einen Tag ante mortem äußerst heftige tetanische Krämpfe auftraten und bei der Sektion atrophische innere und völlig zerstörte äußere Epithelkörper angetroffen wurden. Das Gleiche zeigt der Fall von *Möller:* ein 4jähriges Mädchen mit starken Tetanieanfällen starb an Miliartuberkulose. In zwei Epithelkörperchen fanden sich Tuberkel, durch welche ein beträchtlicher Teil des spezifischen Parenchyms zugrunde gegangen war.

Von der Tetanie, welche in Verbindung mit anderen Erkrankungen des Nervensystems beobachtet werden, ist besonders bemerkenswert das Nebeneinandervorkommen von **Tetanie und Epilepsie,** resp. epileptischen Anfällen. In letzter Zeit erörtert *E. Redlich* in einer interessanten Studie die Kombination dieser beiden Krampfformen. Jene Fälle, in welchen Kranke mit jahrelang bestehender Epilepsie vorübergehend manchmal auch rezidivierende Erscheinungen von Tetanie aufweisen, sind wohl nur als mehr oder minder zufällige Kombinationen zu betrachten. Wichtiger sind jene Fälle von Tetanie, bei denen im Verlaufe der Erkrankung oder gleichzeitig mit derselben sich epileptische Anfälle einstellen, resp. sich Epilepsie entwickelt. Und zwar können alle ätiologischen Unterarten der Tetanie mit Epilepsie kombiniert sein. Für die innere Zusammengehörigkeit von Tetanie und epileptischen Anfällen spricht das Auftreten der epileptischen Anfälle im Verlaufe oder gleichzeitig mit der Tetanie, ihre Heilung auf der Höhe der Erkrankung, das nicht seltene Verschwinden mit dem Aufhören der Tetanie. Besonders überzeugend sind die Fälle, wo sich an den einzelnen Tetanieanfall ein epileptischer anschließt, gleichsam aus diesem hervorgeht, oder umgekehrt epileptische Anfälle, bei denen die Krampfstellung an Tetanie erinnert, resp. dieser gleicht, und endlich die manchmal halbseitigen Tetanieanfälle. Für den pathogenetischen Zusammenhang sind ferner die Erfahrungen bei der experimentellen Parathyreoidektomie zu verwerten, die von dem nicht allzu seltenen Vorkommen von epilep-

tischen Anfällen während der Tetanie berichten. Bei Ratten bildet nach *Erdheim* das Auftreten von epileptiformen Anfällen die schwerste Erkrankungsform der Parathyreopriva. Aber auch bei anderen Tierarten (Katze, Affe) sieht man nicht selten im Verlaufe der Tetanie epileptiforme Anfälle. *Kreidl* demonstrierte in der Wiener Gesellschaft der Ärzte eine Katze, der er bis auf eines die Epithelkörperchen entfernt hatte. Das Tier zeigte zunächst keine Erscheinungen. Nach Exstirpation der einen motorischen Region trat ein epileptiformer Anfall auf, der bald wieder vorüberging. Nach Exstirpation der motorischen Region der zweiten Seite trat ein neuerlicher epileptischer Anfall ein, ebenso nach Entfernung der Occipitallappen. In einer diesbezüglichen Versuchsreihe, über welche *Redlich* ausführlich berichtet, konnte ich durch Rindenläsionen mit nachfolgender partieller oder totaler Parathyreoidektomie keine epileptischen Anfälle auslösen. Bei der umgekehrten Versuchsordnung (zuerst Parathyreoidektomie, dann Exstirpation der motorischen Rindenzone) sahen wir bei einer Katze auf der Höhe der Tetanie zweifellos epileptische Anfälle. Mit der Besserung der Tetanie schwanden diese Anfälle und waren auch nicht mehr, wie auf der Höhe der Erkrankung z. B. durch Narkose zu provozieren. Im Gegensatz zum Experiment von *Kreidl* löste nach partieller Parathyreoidektomie die Rindenläsion an sich keine epileptischen Anfälle aus; diese traten vielmehr erst nach totaler Ektomie auf der Höhe der schweren Tetanie hinzu. Diese Versuche weisen jedenfalls auf eine gewisse Bahnung der einen Krampfform durch die andere, auf gewisse Gemeinsamkeiten im Ablaufsmechanismus beider Krampfformen hin.

Von allen ätiologischen Unterarten der Tetanie der Erwachsenen beansprucht die endemisch-epidemisch auftretende **Arbeitertetanie** das größte Interesse. Es handelt sich dabei um ein gehäuftes Auftreten von Tetaniefällen an manchen Orten, z. B. Wien, Heidelberg, und zu gewissen Zeiten, gewöhnlich zweimal im Jahr, im Frühjahr und im Herbst. Hierbei zeigt sich eine auffallende Prädilektion für einzelne Berufskreise. Meist ist ein gewisser Prozentsatz von Tetaniekranken unter den Schuhmachern zu finden (Schusterkrampf); nach diesen sind es am häufigsten Tischler und dann fast gleichmäßig allen anderen Handwerken Angehörige, welche von dieser Krankheit befallen werden *(v. Frankl-Hochwart)*. Die Erkrankung zeigt im ganzen einen relativ gutartigen Charakter, die einzelnen Anfälle heilen nach einigen Wochen wieder aus, doch besteht eine ganz auffallende Tendenz zu Rezidiven in den erwähnten Jahreszeiten. Bemerkenswert ist, daß man während der Dauer einer Tetanieepidemie sehr häufig einzelne Symptome (*Chvostek, Trousseau*, galvanische Übererregbarkeit) bei Individuen antrifft, welche keine spontanen Krampfanfälle aufweisen.[1])

---

[1]) Neuestens beschreibt *Mc Carrison (f)* das Vorkommen einer endemischen Tetanie in Indien, die mehr oder weniger der Ausbreitung des Kropfes entspricht und fast ausschließlich Frauen betrifft. Es dürfte sich hiebei um Epithelkörperläsionen handeln, welche durch den wachsenden Kropf hervorgerufen werden.

Die Ätiologie dieser Krankheit ist völlig in Dunkel gehüllt. Im vergangenen Jahre stellte *A. Fuchs (c, d)* die Hypothese auf, daß die epidemische Tetanie nichts Anderes vorstellt, als eine mitigierte Form des chronischen Ergotismus. Seine Argumente sind die folgenden: Im Krankheitsbilde des Ergotismus convulsivus fehlt kein einziges bei der Tetanie regulär oder ausnahmsweise beobachtetes Symptom. Die „tetanischen intermittierenden, zumeist die Extremitäten betreffenden Krämpfe bei freiem Bewußtsein" finden wir bei den Beschreibungen des Ergotismus convulsivus von allen Autoren hervorgehoben. Ebenso wird die durch den tonischen Flexorenkrampf entstehende charakteristische Stellung der Hände und Füße, die „Geburtshelferhand" von den Beschreibern des Ergotismus convulsivus gleichfalls geschildert und als Adler-, Raben- oder Falkenschnabelform bezeichnet. Eine weitgehende Analogie besteht ferner in den trophischen Störungen. Bei der konvulsivischen Form des Ergotismus sind solche nur angedeutet und bestehen so wie bei der Tetanie in trophischen Störungen der Haut, Haare und der Nägel.

Beim Studium des Ergotismus convulsivus begegnen wir der ebenso interessanten, als merkwürdigen historischen Tatsache, daß kein Autor aufzufinden ist, welcher Tetanie und Ergotismus aus eigener Erfahrung kennen würde oder gekannt hätte; die Kenner des Ergotismus spasmodicus kennen nicht die Tetanie und umgekehrt. Der Verdacht der Identität von Ergotismus und Tetanie ist schon von älteren Autoren *(Imbert, Delpech, Moxon, Hasse, Bauer)* ausgesprochen worden und es ist bemerkenswert, daß in der Literatur neben zwei typischen Fällen von Tetanie nach Ergotininjektion mehrere Fälle von leichten Krampfzuständen bei Ergotinvergiftung beschrieben sind, die nach *v. Frankl-Hochwart* mit Wahrscheinlichkeit zur Tetanie gerechnet werden können.

Durch diese Indizien veranlaßt, untersuchte *Fuchs* den Secalegehalt des Roggenmehls in Wien und fand, daß der von berufener Seite als Maximum bezeichnete Gehalt von 0·1%, soweit sich beim Fehlen exakter quantitativer Untersuchungsmethoden dies durch Mischproben feststellen ließ, weit überschritten wird. Das Quantum an Secale ist jedoch nicht das allein ausschlaggebende Moment, denn das Secale zeigt nach einzelnen Jahren ungleiche toxische Wirkung und verliert überdies während der Lagerung immer und manchmal überraschend schnell seine Giftwirkung.

Für die Annahme, daß die Epidemie von Secale erzeugt wird, spricht nun zunächst der Umstand, daß überall dort, wo die herrschende Brotfrucht der Weizen ist, wie z. B. in Paris und Frankreich, fast kein Ergotismus und keine Tetanie vorkommt. Die Tetanie ist auch unbekannt im Elsaß, in Italien, Spanien, Portugal, Griechenland. Österreich produziert mehr Roggen und ist überdies seit Jahren auf Einfuhr von Getreide, insbesondere aus Ungarn, Rußland und Rumänien angewiesen. Die Tetanie kommt in Ungarn und Rußland vor, hier werden sogar jetzt noch Ergotismusepidemien beobachtet. Nach Ansicht von *Fuchs* tritt die Tetanie in Rußland schon im September auf, weil dort die Ernte früher in Konsum kommt.

Waren dort im September mehr Fälle, so werden in Österreich im folgenden Februar und März mehr Fälle sein, weil erst zu dieser Zeit der russische Roggen auf dem verästelten Handelswege in das Mehl der ärmeren Leute gelangt. Die besseren Mehlsorten, vor allem Weizen und seine Produkte, sind fast secalefrei. Im März pflegt gewöhnlich die Giftwirkung des Secale erschöpft zu sein. *Fuchs* führt folgendes Beispiel an: Im Frühherbst 1895 gelangte die letzte Ergotismusepidemie aus dem getreidereichen Galizien zur Anzeige an die Wiener Zentralbehörde. In den Monaten Januar, Februar, März des folgenden Jahres, als die aus der Epidemiezeit stammenden Mehle zum Verbrauch gelangen mußten, konstatierte man in Wien, beim Militär und in Breslau die höchste Tetaniefrequenz. Das relativ seltene Vorkommen der Tetanie beim Militär ist wohl dem Umstande zuzuschreiben, daß für die Militärbroterzeugung nur Produkte größerer Fabriken in Betracht kommen.

Fuchs zeigte ferner die Verbreitung der Tetanie nach gewissen Bezirken in Wien, und zwar jenen, in welchen die Heimarbeiter wohnen, die die ganze Woche ihre Werkstatt nicht verlassen, somit immer die gleichen Zerealien anscheinend aus kleinen Bäckereien beziehen. Nach seiner Auffassung sind auch bei der Kinder- und Maternitätstetanie die gleichen Auffälligkeiten vorhanden, so daß auch hier die Erkrankung mit dem Brotgenuß in Zusammenhang stehen dürfte.

Endlich teilt *Fuchs* noch klinische Erfahrungen mit, aus welchen hervorgeht, daß durch mehlfreie Kost ein Sistieren der Krämpfe und Verschwinden des *Trousseau*-Phänomens erzielt werden konnte. Mit Brotnahrung war einmal willkürlich Rezidive zu erzeugen.

Die Tierexperimente *Fuchs'* mit Secaleverfütterung, die in unserem Institut ausgeführt worden sind, hatten allerdings keine eklatanten Ergebnisse. Die Erwartung, daß man durch Secaleverfütterung an Tieren die Symptome der Tetanie erzeugen kann, ist insofern nicht in Erfüllung gegangen, als es selbst bei lang fortgesetzter Zufuhr nicht gelang, das voll ausgebildete Krankheitsbild der parathyreopriven Tetanie zu sehen. Was an den mit Mutterkorn gefütterten Katzen zu beobachten war, entsprach den Anfangsstadien der Tetanie bei dieser Tierart: Appetitlosigkeit, starke Abmagerung, Speichelfluß, steifer Gang, vor allem das Pfotenschütteln. Es muß vorerst dahingestellt bleiben, ob diese Erscheinungen wirklich die Anfänge der Tetanie darstellten. Es muß aber auch berücksichtigt werden, daß vielfache, in der Literatur vorliegende Versuche der experimentellen Erzeugung eines chronischen Ergotismus convulsivus bei Tieren ergebnislos geblieben sind. Ein abschließendes Urteil über die ätiologische Bedeutung des Secale läßt sich bisher weder aus den angeführten Argumenten, noch aus den Tierversuchen von *Fuchs* gewinnen.

Bei der **Tetanie der Kinder** unterscheidet *Escherich (c)* die in die erste Lebensperiode, vor dem Abschluß des 3. Lebensjahres fallenden Erkrankungen, die Tetania infantum von der späteren, bis zur Pubertätsentwicklung reichenden Tetania puerorum. Während die puerile Tetanie sich in

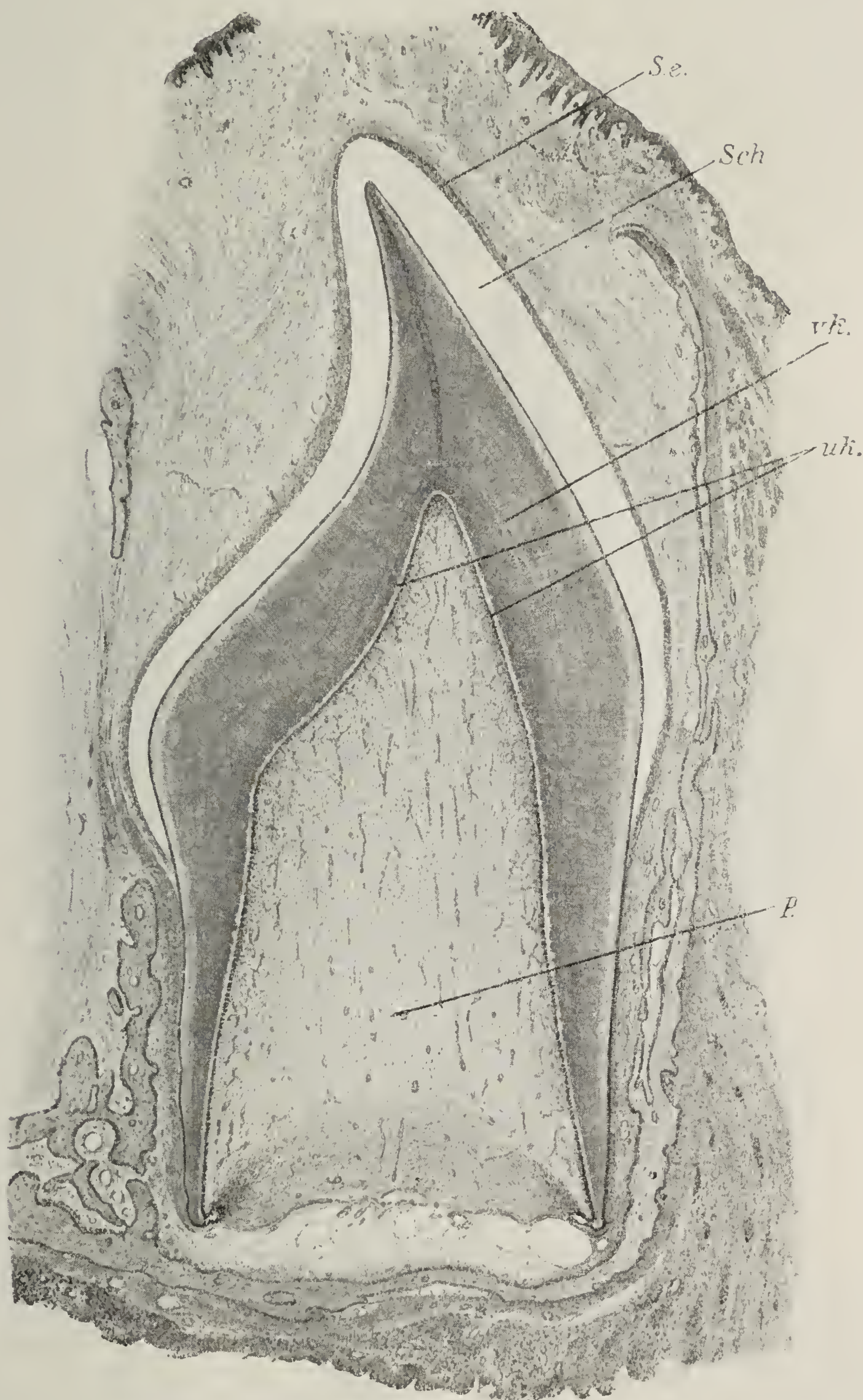
allen Beziehungen der Tetanie der Erwachsenen nähert, weicht das Verhalten der infantilen Tetanie in klinischer, wie in ätiologischer Hinsicht ziemlich weit vom typischen Bilde der Tetanie der Erwachsenen ab. Die Zusammengehörigkeit beider Formen manifestiert sich jedoch darin, daß auch bei der infantilen Tetanie die mechanische und galvanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven das früheste und konstanteste Symptom darstellt. Hierzu kommt die Neigung zu tonischen Muskelkrämpfen, die entweder leicht künstlich ausgelöst werden (*Trousseau*sches Phänomen) oder auch spontan auftreten können (Tetaniestellung der Hände und Füße, sog. Karpopedalspasmen). Für das frühe Kindesalter besonders charakteristisch ist aber das Auftreten intermittierender Krämpfe der Respirationsmuskulatur, vor allem eine symmetrisch tonische Kontraktur der Glottisverengerer, die vornehmlich die Inspiration behindert und das Bild des Stimmritzenkrampfes (Laryngospasmus) hervorruft. Ein weiteres eigenartiges Symptom bilden die klonischen halb- oder doppelseitigen Krämpfe, die häufig mit Bewußtseinsstörungen verbunden sind (Eklampsie). Zu betonen ist aber, daß nur die Zeichen der sog. latenten Tetanie (mechanische und elektrische Übererregbarkeit der Nerven) als die Kardinalsymptome der Erkrankung anzusehen sind, zu welchen die manifesten Krämpfe hinzutreten können, aber nicht müssen.

An Stelle des Wortes Tetanie ist in jüngster Zeit vielfach die umfassendere Bezeichnung Spasmophilie oder spasmophile Diathese in Gebrauch gekommen, um schon in der Namengebung das Wesentliche der Erkrankung, die konstitutionelle bleibende Übererregbarkeit, zum Ausdruck zu bringen (*Finkelstein*). Doch erscheint es mit *Soltmann, Escherich* u. a. richtiger, die Spasmophilie als den weiteren Begriff zur Bezeichnung der in der ersten Lebenszeit vorhandenen Neigung zu Krampfzuständen zu verwenden und die Tetania infantum selbst unter ihrem alten Namen der Tetania adultorum an die Seite zu stellen.

Die Kindertetanie ist eine relativ gutartige Krankheit, bei welcher trotz der schweren Erscheinungen der günstige Ausgang die Regel bildet. Häufig verläuft der Krankheitsprozeß abortiv, ohne daß es überhaupt zu spontanen Krampfzuständen kommt. Bei längerem Bestehen und chronischem Verlaufe treten dann typische Veränderungen an einzelnen Organen, vor allem an den ektodermalen Bildungen (Haare, Nägel, Linse) auf. Besonders bemerkenswert sind die Veränderungen an den Zähnen. Im Anschluß an die bereits erwähnten Befunde *Erdheims* über Zahnveränderungen an Ratten nach der Parathyreoidektomie hat *L. Fleischmann* die Veränderungen an den Zähnen bei der Rachitis und bei der Tetanie zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht. Bei den Zähnen rachitischer Individuen ist die Zone des unverkalkten Dentins um ein Vielfaches ihrer normalen Ausdehnung verbreitert. In den schwersten Fällen ist das Dentin gegen das Wurzelende des Zahnes hin ganz frei von Kalksubstanz. Dieser Befund am Dentin der Rachitiker ist so auffällig und eindeutig, daß er sich vom anatomischen Standpunkt aus weit besser für die Erkennung der

beginnenden Rachitis eignet, als der histologische Befund in den Knochen, wo die Verhältnisse viel komplizierter liegen (Fig. 12, 13 u. 14). In Fällen

Fig. 12.

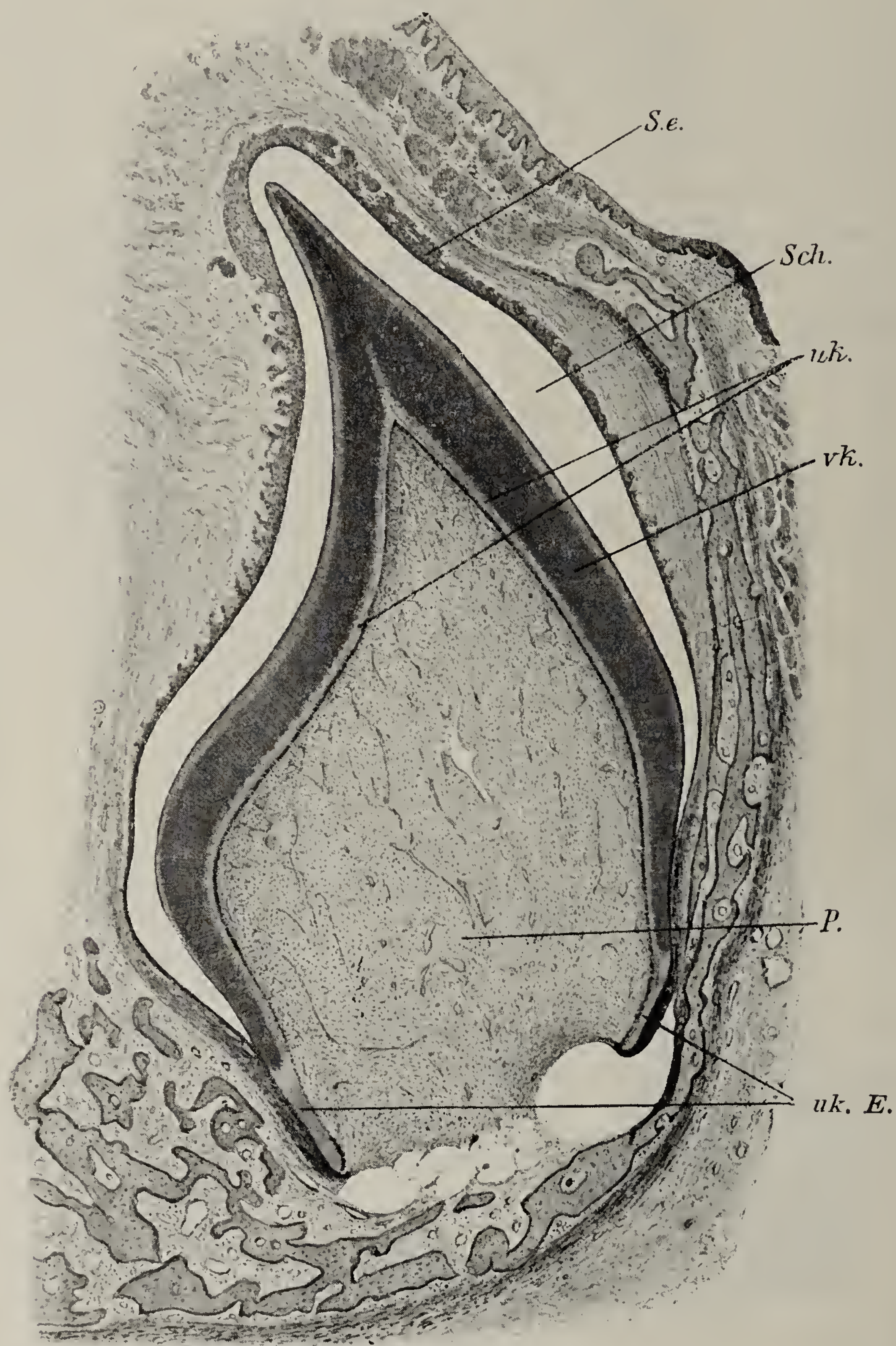


Keim eines Milchschneidezahnes.
S.e. = Schmelzepithel, *Sch.* = Schmelz, *vk.* = verkalktes Dentin, *uk.* = unverkalktes Dentin, *P.* = Pulpa.
Präp. von *L. Fleischmann.*

von infantiler Tetanie fand *Fleischmann* neben diesen Dentinveränderungen — es handelte sich zumeist um Kinder mit gleichzeitiger Rachitis — charakteristische Veränderungen des Schmelzes. In der gleichen Weise

wie an den Zähnen parathyreopriver Ratten (Fig. 10 u. 11) bestanden Defekte im Schmelzüberzug der Zähne, Schmelzhypoplasien, in Form von becher- oder napfförmigen Vertiefungen, manchmal reihenförmig aneinandergelagert, zuweilen Furchen, die einzeln oder parallel übereinandergelagert

Fig. 13.

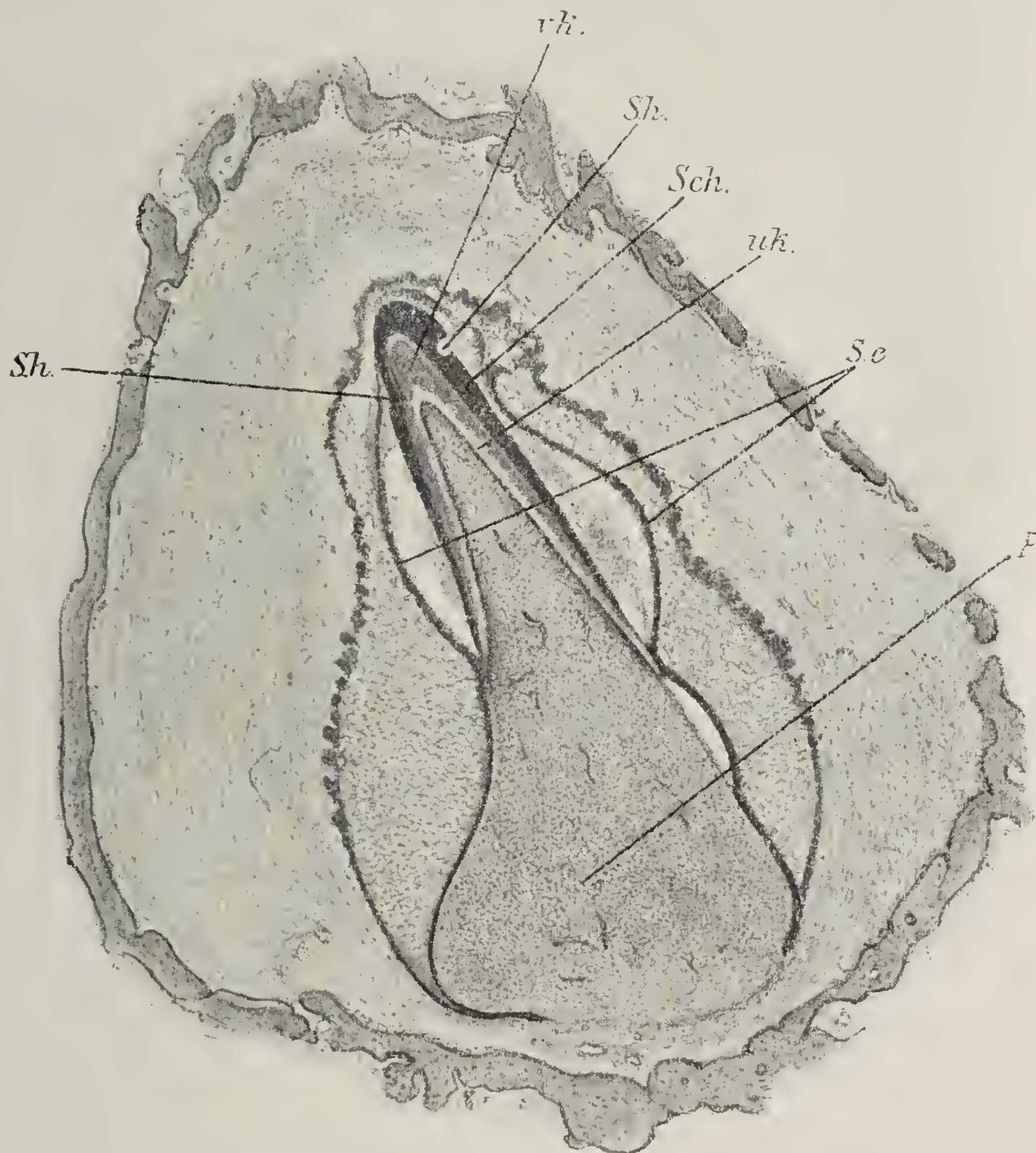


Keim eines Milchschneidezahnes bei schwerer Rachitis. Bezeichnungen wie in Fig. 12. *uk. E.* = kalklose Partie am Wurzelende des Zahnkeimes. Präp. von *L. Fleischmann.*

um die Zirkumferenz des ganzen Zahnes verlaufen und der Oberfläche des Schmelzes ein unebenes, welliges oder gerifftes Aussehen verleihen. Es konnte festgestellt werden, daß alle Individuen, welche im ersten bis zweiten Lebensjahre Tetanie hatten, also zu jener Zeit, wo die Entwicklung der betreffenden Zähne — am häufigsten sind die ersten Molaren,

die mittleren oberen Schneidezähne, dann die Eckzähne und die unteren Schneidezähne ergriffen — im Gange war, hier typische Schmelzdefekte hatten. Bei der Tetanie im 3. bis 5. Lebensjahre waren die Schmelzdefekte am zweiten Prämolar, am zweiten Molar und eventuell am Weisheitszahn vorhanden. Besonders charakteristisch ist, daß nicht einzelne Zähne diese Schmelzhypoplasien zeigen, sondern alle Zähne, die der gleichen Bildungsperiode angehören. Angesichts dieser Befunde vertritt *Fleischmann* die Anschauung, daß die menschlichen Schmelzhypoplasien, deren Deutung bis-

Fig. 14.



Keim eines bleibenden Zahnes eines tetaniekranken Kindes.
S.h. = Schmelzhypoplasie. Präp. von *L. Fleischmann.*

her eine schwankende und zweifelhafte war, die insbesonders häufig als Folgen der Rachitis betrachtet wurden, mit der Rachitis nichts zu tun haben, sondern lediglich als Folgen der Tetanie, beziehungsweise der der Tetanie zugrunde liegenden Störungen der Epithelkörperchenfunktion aufzufassen sind.

Die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörperchen bei der infantilen Tetanie kann heute bereits auf Grund anatomischer Befunde diskutiert werden.

Die Zahl der Obduktionsbefunde bei der Kindertetanie ist eine relativ große, doch beschränkten sich die früheren Untersuchungen auf die Fest-

stellung von Veränderungen im Nervensystem. Die erhobenen Befunde, im ganzen variabel und inkonstant, sind für die Pathogenese kaum verwertbar.

In neuerer Zeit wurde dem Verhalten der Epithelkörperchen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. *Erdheim (d)* konnte zeigen, daß sich in den Epithelkörperchen von Neugeborenen und von ganz jungen Kindern häufig Blutungen oder deren Residuen finden. Epithelkörperblutungen haben dann *Petersen, Schmorl, Königstein* und *v. Verebély* beschrieben, doch handelte es sich hier nicht um Tetaniefälle. *Grosser* und *Betke (a)* veröffentlichten neuestens drei Fälle von plötzlichem Tod bei Kindern, wo sich außer Blutungen und hierdurch bedingten Destruktionen der Epithelkörperchen keine pathologischen Veränderungen vorfanden.

Erdheim (g) fand in zwei Fällen von Tetania infantum ausgesprochene Blutungen in den Epithelkörperchen, die er in ursächliche Beziehung mit der Erkrankung brachte. Im Anschluß daran konnte *Yanase* feststellen, daß bei allen Kindern unter einem Jahre, welche galvanische Übererregbarkeit der Nerven, also „Spasmophilie“ aufwiesen, bei der Obduktion histologisch Epithelkörperblutungen nachzuweisen waren. Jenseits des ersten Lebensjahres fanden sich Reste von Blutungen oder aber war der Befund ein normaler.

Über negative Befunde, d. h. Fehlen von Blutungen in den Epithelkörperchen bei der Kindertetanie, berichteten dann *Thiemich (a), Rheindorf, Jörgensen, Jovane, Grosser* und *Betke (b)* (von 16 Fällen viermal Blutungen, 12mal keine), *Bliss* (in zwei Fällen keine Blutung, einmal deutliche Vermehrung des Bindegewebes), doch halten manche dieser Befunde einer strengeren Kritik nicht stand. Zum Teil war das Vorhandensein der Tetanie nicht sichergestellt, zum Teil waren die Epithelkörperchen nicht hinreichend genau an Serienschnitten untersucht, und endlich — das ist das Wichtigste — handelte es sich zumeist um Kinder von zwei Jahren oder um noch ältere, bei welchen nach den Befunden von *Yanase* das Fehlen von Blutungen oder selbst von Pigment nicht gegen eine stattgehabte Blutung sprechen würde. Die klinisch sicheren Tetaniefälle mit negativem anatomischen Befund verlieren schließlich viel an Beweiskraft, wenn man bedenkt, daß auch vorübergehende Schädigungen der Epithelkörper, wie beim Tiere so auch beim Menschen, eine passagere Tetanie zur Folge haben können.

Den negativen Befunden gegenüber berichtet *Strada (b)* über vier Fälle von Kindertetanie, bei denen er in den Epithelkörperchen stets Blutungen nachweisen konnte, während *Haberfeld (d)* in sieben genau untersuchten Fällen 6mal Blutungen konstatierte (im 7. Falle leichte Tetanie, auffallende Kleinheit der Epithelkörper), in verschiedener Ausdehnung und in verschiedener Form, teils als Blutcysten, teils als alte Blutungen mit hämatogenem Pigment.

Was den Zeitpunkt des Eintrittes der Hämorrhagie anbelangt, verlegen ihn *Erdheim*, sowie *Yanase* in den Beginn des postfötalen Lebens und meinen, daß der Geburtsmechanismus mit dem damit verbundenen Trauma,

sowie eventuell eine Geburtsasphyxie eine wichtige Rolle spielen können. Der Klappenmangel in den Venen der Drüsen dürfte als begünstigend für den Eintritt der Blutung anzusehen sein. *Haberfeld* behauptet mit Bestimmtheit, daß die Epithelkörperchenblutungen nicht terminaler Art sind.

Den bisher unaufgeklärten Widerspruch, warum zur Zeit der frisch eingetretenen Blutungen, also wahrscheinlich um die Zeit der Geburt, niemals Tetanie beobachtet wird, und andererseits zur Zeit des Ausbruches der Kindertetanie und schon lange vor derselben die Blutung in voller Resorption, sogar oft in vollständiger Heilung begriffen ist, erklärt *Haberfeld* auf Grund seiner histologischen Befunde in der Weise, daß die Blutungen nicht nur durch Gewebszertrümmerung, sondern noch viel mehr durch eine sekundäre Wachstumsstörung das Organ schädigen. Die Blutungen verursachen eine Hypoplasie der Epithelkörperchen, die in einer nachweisbaren Kleinheit dieser Drüsen ihren Ausdruck finden kann. Solche hypoplastische Epithelkörperchen (siehe Fig. 4) können dann häufig unter normalen Verhältnissen noch immer genügend ihren Dienst versehen, versagen aber in Momenten erhöhter Inanspruchnahme. In der Schädigung der Epithelkörperchen liegt nicht die letzte Ursache für den Ausbruch der Tetanie, sondern bloß das disponierende Moment.

Einen anscheinend wichtigen Einwand gegen die Epithelkörperchengenese der menschlichen Tetanie liefern die Befunde der verschiedenartigsten Veränderungen der Epithelkörperchen bei Sektionen, ohne daß der klinische Bericht irgendwelche Tetanieerscheinungen erwähnen würde. Insbesondere wird darauf hingewiesen, daß Blutungen in den Epithelkörperchen im Säuglingsalter einen häufigen Befund darstellen. (*Auerbach* fand sie in 36% der Fälle, *Strada* in 3 von 26 Fällen, *Grosser* und *Betke* in 10 von 25 Fällen ohne Tetanie, *Bliss* 3mal von 22 Fällen.) Dem gegenüber ist aber zu berücksichtigen, daß erstens funktionsfähiges Epithelkörperchengewebe doch noch in genügender Menge vorhanden sein könnte und zweitens, daß nur die Zeichen der latenten Tetanie als Kardinalsymptome der Erkrankung betrachtet werden dürfen, zu welchen die manifesten Krämpfe erst sekundär hinzutreten können, aber nicht müssen. Diese latenten Symptome können aber der Beobachtung am leichtesten entgehen.

Wir können heute noch keine scharf umgrenzten Epithelkörperchenveränderungen als typisch für die menschliche Tetanie bezeichnen. Für die Kindertetanie dürfen Blutungen und die hierdurch bedingte hypoplastische Wachstumsstörung als charakteristisch gelten. Das Wesentliche bleibt eine zumeist auch histologisch nachweisbare Schädigung der Epithelkörperchen, welche zu einer Herabsetzung ihrer Funktion führt.

Durch die angeführten anatomischen Befunde und durch die Analogie mit der experimentellen Parathyreoidektomie ist wohl die Auffassung der infantilen Tetanie als einer durch Hypoparathyreoidismus hervorgerufenen Erkrankung als gesichert zu betrachten. Weiterer Aufklärung

bedürftig ist allerdings die Ätiologie, d. h. jene auslösenden Faktoren, welche bei bestehender Epithelkörpercheninsuffizienz zu der manifesten Erkrankung führen.

In bezug auf das Vorkommen der Kindertetanie wäre hervorzuheben, daß sie durchaus nicht jene streng territoriale Beschränkung aufweist, wie die epidemisch-endemische Form, wohl aber eine ausgesprochene Abhängigkeit von der Jahreszeit (Anstieg der Tetaniefrequenz von September an, mit einem Maximum im März, von da ab rapide Abnahme, in den Sommermonaten gänzliches Fehlen, *Potpetschnigg*), von den hygienischen Verhältnissen in bezug auf Wohnung, Nahrung etc. Nach *Kassowitz* haben die respiratorischen Noxen, die schon durch die Geruchsorgane kenntlichen Ausdünstungen (Armeleutegeruch), welche durch das enge Zusammenwohnen unreinlicher Menschen in einem kleinen, schlecht ventilierten Raum hervorgebracht werden, eine besondere Bedeutung für die Auslösung der Tetanie. Ein besonderer Einfluß wurde der Nahrung und dem Ernährungszustand auf das Vorkommen der infantilen Tetanie zugeschrieben. Tatsache ist, daß Brustkinder viel seltener, als künstlich ernährte von der Tetanie befallen werden, und daß durch Kuhmilch, wie *Finkelstein* zuerst gezeigt hat, nicht nur die Erregbarkeit der Nerven gesteigert, sondern an tetaniekranken Kindern eine Steigerung der Krämpfe hervorgerufen wird, während Hungerdiät, Mehlnahrung oder Frauenmilch die Symptome bessern und die elektrische Erregbarkeit herabsetzen. Doch scheint der Einfluß der Kuhmilchnahrung auf die Entstehung der infantilen Tetanie nach *Escherich* unsicher. Insbesondere verweist er darauf, daß bei künstlich ernährten Kindern noch andere Faktoren mitwirken, wie die ungünstigen häuslichen und wirtschaftlichen Verhältnisse, insbesondere die habituelle Überfütterung, welcher sicherlich ein die Auslösung der Tetanie begünstigender Einfluß zugeschrieben werden muß. Nach den Anschauungen der Breslauer Schule soll die übermäßige Zufuhr von Kohlehydraten, insbesonders die einseitige Mehlnahrung die Entstehung von tetanoiden Krämpfen begünstigen.

Die Beziehungen der Tetanie, bezw. Spasmophilie zum Salzstoffwechsel sollen späterhin noch erörtert werden. Hier wäre nur auf den Zusammenhang der Tetanie mit der wichtigsten Störung des intermediären Kalkstoffwechsels im Kindesalter, der Rachitis, hinzuweisen. Zunächst besteht eine auffällige Übereinstimmung der Tetanie mit dem Verhalten der Rachitis, sowohl bezüglich des Lebensalters als auch der begünstigenden Wirkung der kühlen Jahreszeit, der unhygienischen Wohnung und der hereditären Belastung. Klinisch findet man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von infantiler Tetanie gleichzeitig rachitische Veränderungen. *Kassowitz* betrachtete sogar die Gesamtheit der tetanoiden Symptome als rachitisch, als nervöse Teilerscheinung dieser weitverbreiteten Krankheit und berief sich insbesondere auf die günstige Beinflussung, welche der Phosphor in medikamentösen Dosen sowohl auf die Rachitis, als auch auf die nervösen Erscheinungen rachitischer Kinder ausübt. Wenn auch diese Auffassung von klinischer Seite mit zahlreichen zutreffenden Gründen zurückgewiesen

wird, muß doch auf Grund der experimentellen Erfahrungen über den Einfluß der Epithelkörperchen auf das Knochenwachstum die Möglichkeit zugegeben werden, daß zwischen infantiler Tetanie und Rachitis ein tieferer pathogenetischer Zusammenhang besteht.

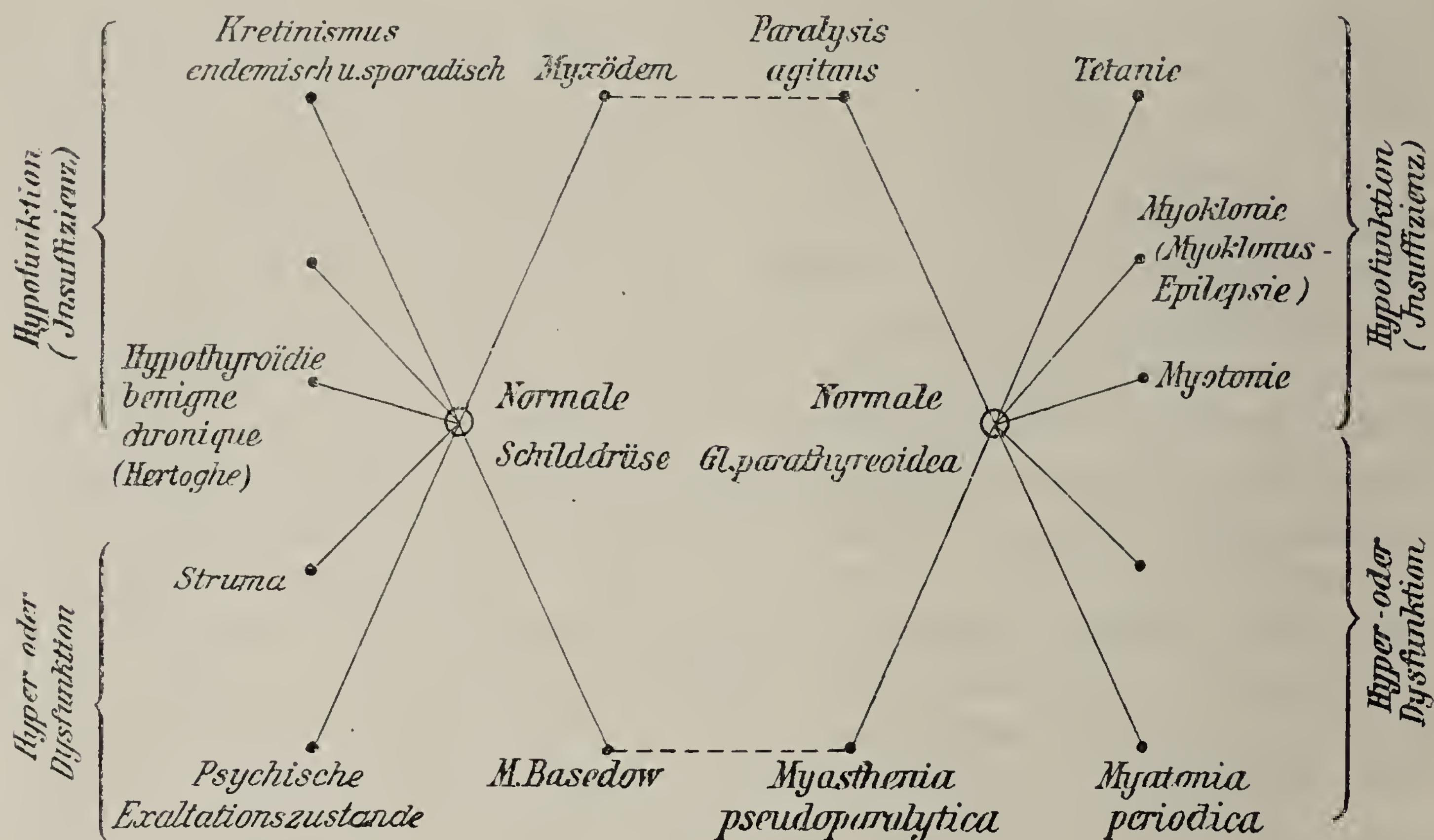
Aus dem Vorangehenden geht wohl überzeugend hervor, daß die einheitliche pathologische Auffassung aller Tetanieformen des Menschen, die parathyroideale Genese, als sichergestellt angesehen werden kann, eine Anschauung, die heute von allen maßgebenden Klinikern vertreten wird. Was noch dringend einer Aufklärung bedarf, ist die Ätiologie, das ursächliche Moment, welches zur Schädigung der Epithelkörperchen und Herabsetzung ihrer funktionellen Leistungsfähigkeit führt. Wenn es sich in den nunmehr notwendig gewordenen Untersuchungen herausstellen sollte, daß dem Mutterkorn bei der Genese der epidemischen Tetanie eine ursächliche Bedeutung zukommt, dann könnte neuerdings die Frage nach der einheitlichen Ätiologie aller Formen der menschlichen Tetanie aufgeworfen werden. Man wäre zum mindesten berechtigt, die epidemische Tetanie ätiologisch von den übrigen Formen abzutrennen. Mir scheint jedoch eine solche Unterscheidung nicht notwendig, denn, wie in einem späteren Abschnitt noch auseinandergesetzt werden soll, könnte in den Aminobasen, die die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns bilden, aber als Eiweißabbauprodukte auch im Organismus vorkommen oder unter besonderen Bedingungen entstehen können, das gemeinsame ätiologische Agens aller Tetanieformen, das postulierte Tetaniegift, gesucht werden.

Andere, parathyreogen aufgefaßte Krankheitsbilder beim Menschen.

H. Lundborg (b, c) (1904) war der erste, welcher unter Zugrundelegung der Angaben von *Vassale* und *Generali, Biedl, Jeandelize* über die Tetania parathyreopriva bei Tieren nicht nur die menschliche Tetanie, sondern auch eine Reihe anderer, unter der Bezeichnung der motorischen Neurosen zusammengefaßten Erkrankungen mit den Epithelkörpern in pathogenetische Beziehung brachte. Nach seiner Hypothese wären die familiär vorkommende **Myotonia congenita** (*Thomsen*sche Krankheit), die **Myoklonie** und die **Paralysis agitans** (*Parkinson*sche Krankheit) als chronische progressive Krankheitszustände aufzufassen, welche durch **Hypoparathyreoidismus** bedingt sind.

Auf der anderen Seite wären in der **Myatonia periodica** und in der **Myasthenia gravis pseudoparalytica** *(Jolly)* oder **Paralysis myasthenica** *(Oppenheim)* Krankheiten zu erblicken, welche im Gegensatz zur Paralysis agitans stehen und in Analogie mit dem Morbus Basedow auf einer **Hyper-** oder **Disfunktion** der Glandula parathyreoidea beruhen. *Lundborg* faßt die Epithelkörperchen als ein regulatorisches Organ auf, das die Aufgabe hat, eine ungestörte neuromuskuläre Tätigkeit zustande zu bringen.

Seine Hypothese wird durch folgendes Schema, in welchem auch die parallelen thyreogenen Krankheitszustände eingetragen sind, verdeutlicht:



Für die **Paralysis agitans** ist die hypoparathyreoideale Genese auch von *Berkeley* (1905) auf Grund der günstigen therapeutischen Wirkung der Epithelkörpermedikation bei dieser Krankheit angenommen worden. Die anatomische Untersuchung der Epithelkörperchen ergab zum Teil negative Befunde *(Erdheim, R. L. Thompson)*, zum Teil als pathologisch anzusehende Veränderungen *(Camp, Berkeley)*. *Alquier (c)* fand in einem Falle von *Parkinson*scher Krankheit in den Epithelkörperchen eine Zwischenstufe zwischen Hypertrophie mit reichlicher Kolloidbildung und atrophischem Aussehen, in zwei anderen Fällen Atrophie der Epithelkörperchen mit zahlreichen Fetttröpfchen in den Zellen, in einem vierten Falle Vakuolarisation der Zellen und starke Eosinophilie. *Roussy* und *Clunet (b, c)* fanden in vier, klinisch ganz sicheren Fällen von Paralysis agitans eine erhebliche Vergrößerung der Parathyreoideae. Eine derartige Vergrößerung konnten sie bei 100 daraufhin untersuchten Leichen niemals auch nur annähernd sehen. Histologisch zeigte sich in den vergrößerten Epithelkörpern eine einfache Hyperplasie mit viel Kolloid und einer großen Anzahl von azidophilen Zellen (angeblich auch Übergänge von Hauptzellen zu eosinophilen Zellen). Gestützt auf die Anschauung von *Pepere,* daß die eosinophilen Zellen die sezernierenden Elemente und das Kolloid das spezifische Sekretionsprodukt der Epithelkörperchen sei, sehen *Roussy* und *Clunet* ihren Befund als Beweis einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen an, wobei sie die Frage offen lassen, ob die Paralysis agitans eine Ursache

oder Folge der Hyperparathyreosis ist. Möglicherweise sind die Krankheit und die Hyperplasie der Epithelkörperchen nur Teilsymptome der unbekannten Ursache des Prozesses. Die Befunde von *Roussy* und *Clunet* können jedoch nicht als stichhältig betrachtet werden, denn es handelte sich in diesen Fällen um Greise mit gewissermaßen physiologischer Vermehrung der eosinophilen Zellen. *Haberfeld (d)* sowie *Marañon (d, i)* betonen, daß die Epithelkörperchen bei Morbus Parkinsonii keinerlei Veränderungen aufweisen, die im Sinne einer Hyper- oder Hypofunktion gedeutet werden könnten.

Für einen Zusammenhang zwischen Paralysis agitans und dem Schilddrüsenapparate wird ferner die vereinzelt beobachtete Kombination von Myxödem, Morbus Basedowii und Paralysis agitans angeführt. Endlich werden auch die Erfahrungen der Organotherapie als Beweismomente herangezogen. Wie schwierig es ist, aus den Epithelkörperchenmedikationen Schlüsse auf die Pathogenese zu ziehen, zeigt sich darin, daß *Roussy* und *Clunet* durch Verabreichung von Parathyreoideapräparaten einen direkt ungünstigen, ja unheilvollen Einfluß auf die Erkrankung feststellen konnten, während *Berkeley (c)* neuestens über mehr als 60 Fälle berichtet, von welchen fast 65% durch die ständige stomachale Zufuhr von Epithelkörperchenpräparaten (Parathyreo-Nucleoproteid von *Beebe*) eine auffallende Besserung aufwiesen. *Berkeley* betrachtet auf Grund dieser günstigen Erfolge, die er geradezu jenen der Schilddrüsentherapie bei Myxödem an die Seite stellt, die hypoparathyreoideale Genese der Paralysis agitans als feststehend.

Für einen Zusammenhang der **Myotonie** mit einer Störung der Epithelkörperchen führt *v. Orzechowski* 2 eigene Fälle von Tetanie mit myotonischen Symptomen und 23 Beobachtungen aus der Literatur über die Kombination von myotonischen Störungen mit Tetanie an. Nach diesem Autor würde dem ganzen Symptomenkomplex ein Hypo- und Dysparathyreoidismus zugrunde liegen. *v. Orzechowski* betont auch, daß die Kombination von Myotonie und Tetanie sehr zugunsten einer parathyreoidealen Genese der angeborenen *Thomson*schen Myotonie spricht.

Hier sei erwähnt, daß *Haberfeld (d)* in einem Falle von frischer Chorea minor bei einem 88jährigen Manne eine frische Blutung in das linke untere Epithelkörperchen und bei einem 9jährigen Mädchen mit Chorea minor hochgradige Stauung in den Gefäßen der Epithelkörperchen beschreibt und auf den möglichen Zusammenhang zwischen Chorea und Epithelkörperchenläsionen hinweist.

Bezüglich der **Myasthenia gravis** gelangte *Chvostek (e)* (1908) durch eingehende Analyse des Krankheitsbildes und nach Abweisung der Annahmen einer primär nervösen oder muskulären Entstehung dieser Krankheit zu dem Schlusse, daß die Myasthenie und Tetanie in den wesentlichen Punkten diametral entgegengesetzt sind. „Sie verhalten sich wie das Negativ zu dem Bilde“, doch weisen sie viele gemeinsame Züge

auf, so daß ein gemeinsames ursächliches Moment nicht geleugnet werden kann. Nach *Chvostek* führt die Hypofunktion der Epithelkörper zur Tetanie, eine Hyper- oder Disfunktion zur Myasthenie. Die Ursache dieser Funktionsstörungen kann in Veränderungen der Epithelkörper selbst oder in den ihre Funktion regulierenden Zentren oder Bahnen gelegen sein. Die bei der Myasthenie häufig vorkommende Thymuspersistenz beziehungsweise Thymushyperplasie hat keine pathogenetische Bedeutung, sondern beweist nur das Bestehen einer Konstitutionsanomalie, die das Manifestwerden der Erscheinungen der Funktionsstörung der Epithelkörperchen begünstigt.

Gegen die *Lundborg-Chvostek*sche Theorie wird von *Haberfeld* zunächst angeführt, daß schon vielfach Fälle von Hypertrophie der Epithelkörperchen und echte Tumoren (Adenome, Carcinome) bekannt geworden sind, bei denen niemals selbst die leichtesten myasthenischen Symptome wahrzunehmen waren. Andererseits ist eine langdauernde Hyperfunktion ohne histologisch nachweisbare Veränderungen kaum anzunehmen, während *Haberfeld* in zwei Fällen von Myasthenie anatomisch nicht den geringsten Anhaltspunkt für die Annahme einer Hyper- oder Dysfunktion der Epithelkörperchen finden konnte. Auch die experimentellen Erfahrungen lieferten bisher keine Stütze für diese Anschauung. An meinen Hunden, welche sich nach der Einpflanzung von fremden Epithelkörperchen in die Milz, eine Zeit lang wenigstens, zweifellos im Zustand der Hyperparathyreosis befanden, konnte ich ebensowenig irgend welche Spuren der charakteristischen myasthenischen Reaktionen feststellen, wie *Bing* an den hyperparathyreotischen Ratten von *Iselin*. Bemerkt sei übrigens, daß in neuerer Zeit der Thymushyperplasie und insbesondere den von *Weigert* zuerst beschriebenen, aus Thymusgewebe bestehenden Muskelinfiltraten bei der Myasthenie eine größere Bedeutung zugeschrieben und die Erkrankung als eine polyglanduläre Störung *(Indemanns)* auf Grundlage einer angeborenen Schwäche des Nervensystems *(Massalongo)* betrachtet wird.

Durch den Zusammenhang zwischen den Epithelkörperchen und dem Kalkstoffwechsel wurde die Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Epithelkörperchen bei der Osteomalacie gelenkt. *Erdheim(h)* beschrieb in 5 Fällen von Osteomalacie eine Hyperplasie der Epithelkörperchen, die sich allerdings zuweilen nur auf ein Epithelkörperchen erstreckte, während in den anderen nur histologisch multiple Einlagerung von jungen Wucherungsherden angetroffen wurde; in einem Falle boten die Epithelkörperchen nichts Auffälliges dar. Auf Grund seiner Befunde kann *Erdheim* die Ursache der Osteomalacie nicht in einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen suchen, meint vielmehr, daß die Hypertrophie der Epithelkörperchen nur eine Form der Osteomalacie, als der Ausdruck der gesteigerten Inanspruchnahme der Epithelkörperchen durch die bei dieser Erkrankung produzierten Gifte aufzufassen wäre. *Schmorl(b)* fand in 4 untersuchten Fällen von Osteomalacie einen Epithelkörperchentumor, während er die Epithelkörperchen der 3 anderen Fälle als unverändert bezeichnet. *Strada(c)* untersuchte einen

Fall von Osteomalacie und zwei Fälle seniler Osteoporose. Während in den zwei letzteren, von Osteomalacie freien Fällen, die Epithelkörperchen unverändert waren, fand er im Falle von Osteomalacie das eine Epithelkörperchen beträchtlich vergrößert und hyperplastisch. Er schließt sich der Annahme von *Erdheim* über den Zusammenhang der Osteomalacie mit den Epithelkörperchen vollkommen an. *Bauer* fand in einem Falle von Osteomalacie alle vier Epithelkörperchen verändert, im rechten oberen Epithelkörperchen ein Adenom, in den anderen hyperplastische herdweise Wucherungen. Neuestens berichtet *Erdheim(l)* daß er seit seiner ersten Mitteilung eine Reihe von Osteomalaciefällen mit positivem Befunde, namentlich Tumoren der Epithelkörperchen beziehungsweise Vergrößerungs- und Wucherungsvorgängen derselben untersuchen konnte, und zwar diesmal auch bei ausgesprochen seniler Osteomalacie, sowie bei Rachitis tarda oder der vor der Pubertät auftretenden juvenilen Osteomalacie, in einem Falle kombiniert mit multiplen Knochensarkomen. (Siehe Fig. 15.)

Fig. 15.



Partie eines Epithelkörper-Adenoms bei Osteomalacie. Präp. von Prof. *Schlagenhaufer*. Vergrößerung 160 : 1.

Für den Zusammenhang zwischen Epithelkörperchen und schweren Skelettveränderungen nichtosteomalacischer Natur ist anzuführen ein von *Askanazy* beschriebener Fall von Ostitis deformans ohne osteoides Gewebe, bei dem sich ein mit dem linken Schilddrüsenlappen verwachsener Tumor fand, der vermutungsweise auf ein Epithelkörperchen zurückgeführt wurde. Neuestens berichten *Higbee* und *Ellis* über einen Fall von Ostitis deformans mit hochgradig atrophischer Schilddrüse und Fehlen der Thymus sowie der Epithelkörperchen (?).

Therapie der parathyreopriven Tetanie.

Durch die gesicherte Erkenntnis, daß die Tetanie eine Folge des Ausfalles der Epithelkörperfunktion ist, erscheint für eine therapeutische Beeinflussung dieser Erkrankung der Weg klar vorgezeichnet. Man muß bestrebt sein, dem Organismus das fehlende Gewebe funktionell zu restituieren. Am einfachsten ist dies durch die **Organtransplantation** zu erreichen. Solche Versuche wurden zu einer Zeit, als die parathyreoprive Genese der Tetanie noch nicht bekannt war, mit der Überpflanzung der Schilddrüse ausgeführt. Allerdings waren die Versuchstiere solche, bei welchen nach unseren heutigen Kenntnissen mit der Schilddrüse zugleich die in ihr enthaltenen Epithelkörper implantiert worden sind.

Nachdem es *Schiff* schon 1884 gelang, schilddrüsenlose Hunde durch Implantation frischer Schilddrüsen in die Bauchhöhle längere Zeit am Leben zu erhalten, ist durch die Versuche *v. Eiselsbergs (c)* (1892) an Katzen der sichere Nachweis erbracht worden, daß die in die Bauchfascie oder in das Peritoneum implantierte Schilddrüse einheilen und das Auftreten der Tetanie verhüten kann. Erst nach der Entfernung des eingeheilten Gewebes kam eine zum Tode führende Tetanie zum Ausbruch.

Enderlen, welcher Transplantationen von Schilddrüse in die Bauchhöhle von Hunden und Katzen ausführte, berücksichtigte bereits das Verhalten der Glandulae parathyreoideae und fand, daß die letzteren nach der Implantation in ihrer Struktur besser erhalten bleiben, als die Schilddrüse.

Die isolierten Epithelkörper des Hundes und der Katze habe ich nach dem von *E. Payr* für die Schilddrüse angegebenen Verfahren in die Milz implantiert und gefunden, daß nach solchen gelungenen Autotransplantationen die Entfernung der Schilddrüse mit allen Epithelkörpern ohne weitere Folgen vertragen wird. Die manchmal auftretenden, schweren tetanischen Erscheinungen sind gewöhnlich vorübergehend.

Solche Tiere, die nunmehr ihre eigenen Epithelkörperchen in der Zahl von 2—4 in der Milz besaßen, blieben monatelang symptomenlos. Sie zeigten nur eine zunehmende Abmagerung und Erscheinungen der Cachexia thyreopriva. Den Beweis, daß die Epithelkörperchen tatsächlich funktioniert haben, konnte ich in einem Falle dadurch erbringen, daß ein Hund, dem seine eigenen Epithelkörperchen in die Milz transplantiert wurden und der 4 Monate keine Erscheinungen der Tetanie aufwies, nach Exstirpation der Milz nach 24 Stunden schwere Tetanie bekam und an derselben zugrunde ging. Bei der histologischen Untersuchung wurden in der Milz zwei Epithelkörperchen mit gut erhaltener Struktur angetroffen. In mehreren Fällen konnten allerdings durch die Transplantation der Epithelkörperchen in die Milz keine Dauerresultate erzielt werden. Die Tiere gingen schließlich doch an Tetanie zugrunde und bei der Sektion fand man an den Implantationsstellen nur Narbengewebe, während die

Epithelkörperchen selbst vollkommen resorbiert worden sind. In einigen Fällen gelang nicht nur die Autotransplantation, sondern auch die Homoiotransplantation, indem Hunde, denen zunächst die Epithelkörperchen anderer Hunde in der Zahl von 2—4 in die Milz eingepflanzt und dann nach einigen Tagen die eigenen Schilddrüsenapparate total exstirpiert wurden, nur vorübergehend leichte Tetaniesymptome zeigten und dann monatelang symptomenlos blieben. Ein Dauerresultat war auch in diesen Fällen nicht zu erzielen.

Pfeiffer und *Meyer (a)* konnten in drei Versuchen zweimal an jungen Hunden Einheilung von Epithelkörperchen in eine Rectustasche erzielen und das Auftreten der Tetanie nach Exstirpation des übrigen Schilddrüsenapparates verhindern.

Halsted (c) berichtet über eine Versuchsreihe von Auto- und Isotransplantationen von Epithelkörperchen an 60 Hunden. Als Einpflanzungsstätte benützte er die Schilddrüse, die Bauchmuskulatur und die Milz. Die Autotransplantation der Epithelkörperchen ist ihm in 61% jener Fälle gelungen, in welchen mehr als die Hälfte der normalen Epithelkörper entfernt wurde. Die Autotransplantation gelang aber nicht, wenn der gesetzte Defekt an eigenen Epithelkörperchen ein geringerer war. Nach seinen Erfahrungen bleibt somit transplantiertes Epithelkörpergewebe, wenn die eigenen Epithelkörper intakt sind, niemals erhalten. Bei der Transplantation von mehreren Epithelkörperchen bleibt immer nur eines intakt. Ein autotransplantiertes Epithelkörperchen ist völlig hinreichend, um die Tiere bei guter Gesundheit monate- ja vielleicht jahrelang zu erhalten. Isotransplantation war in seinen Versuchen stets ergebnislos.

Mit seinen Erfahrungen stehen, wie *Halsted* hervorhebt, meine Versuchsresultate nicht in Übereinstimmung und er kann daher nicht recht glauben, daß mir 1. die Transplantation gelang, ohne daß vorher ein Defekt an eigenen Epithelkörpern gesetzt wurde; 2. daß in meinen Versuchen mehrere Epithelkörper eingeheilt sind und funktioniert haben und 3. daß meine Isotransplantationen gelungen sind. Diesen Bemerkungen möchte ich nun Folgendes entgegenhalten: Bei den Autotransplantationen ist tatsächlich ein Mangel an funktionierendem Epithelkörpergewebe, wenigstens vorübergehend bis zum Zeitpunkte, wo das in die Milz eingepflanzte Gewebe an seinem neuen Standorte hinreichend vaskularisiert war, vorhanden gewesen. Auf Grund analoger Erfahrungen bei der Transplantation der Schilddrüse wird ohne weiteres zuzugeben sein, daß auch die Einheilung des Epithelkörperchengewebes rascher und besser vonstatten geht, wenn ein Defekt an Epithelkörperchen vorhanden ist. Ein völliger Mangel an Epithelkörperchen wird aber die Chancen der Einheilung wieder verschlechtern oder gar eine Einheilung von Epithelkörperchen völlig verhindern. Tatsächlich ist es bisher keinem Experimentator gelungen, die nach der totalen Parathyreoidektomie aufgetretene Tetanie durch Implantation von Epithelkörperchen zu heilen. Nach *Halsted* wäre dies allerdings dadurch zu erklären, daß die in solchen Fällen einzig in Betracht kommende Isotransplantation eo

ipso niemals gelingt. Diese Behauptung, sowie die Angabe, daß von mehreren transplantierten Epithelkörperchen stets nur eines einheilen kann, muß ich entschieden bestreiten, insbesondere dann, wenn wir unter Einheilung die hinreichende Funktion und die anatomische Integrität von beschränkter Dauer verstehen. Ich verfüge über mehrere Präparate von in die Milz und in die Bauchmuskeln implantierten „fremden" Epithelkörperchen (Fig. 16; siehe dasselbe Präparat bei stärkerer Vergrößerung unter den farbigen Abbildungen), welche während der Dauer von mehreren Wochen bis Monaten funktionstüchtig blieben und sich histologisch als normales Epithelkörperchengewebe mit Zeichen der Regression und zugleich lebhafter Proliferation präsentieren.

Fig. 16.



In die Bauchmuskulatur eingeheiltes Epithelkörperchen mit anliegendem Schilddrüsengewebe. Vergrößerung 22 : 1. Strukturbild unter den farbigen Abbildungen.

Landois (b) sah nach Autotransplantation der äußeren Epithelkörperchen auf embolischem Wege in 7 von 11 Fällen nach Entfernung der inneren die Tetanie ausbleiben und *Joannovics (c)* konnte bei Katzen in 2 Fällen durch vorangegangene intravaskuläre Isotransplantation nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie ein sicheres Funktionieren der transplantierten Drüsen, wenn auch von beschränkter Dauer beobachten. Das eine Tier ging in der sechsten Woche unter Krämpfen zugrunde, was für den Ausfall der bis dahin funktionierenden, verpfropften Epithelkörperchen spricht. Bei dem zweiten Tiere schloß sich trotz der intravaskulären Isotransplantation von embryonalem Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe an die totale Thyreoparathyreoidektomie eine Periode leichter, aber vorübergehender Tetanie an, über welche die Medikation von Schilddrüsentabletten soweit hinweghalf, daß sechs Tage nach der Transplantation die Krämpfe sistierten und nun das Tier sich drei Wo-

chen lang völlig normal verhielt. Während dieser Zeit war also das Isotransplantat von Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe imstande, die volle Funktion der normalen Drüsen zu übernehmen. Doch war dieses günstige Resultat kein dauerndes, denn bereits in der fünften Woche begann das Tier abzumagern und ging in der siebenten Woche kachektisch zugrunde, weil offenbar in diesem Falle das Schilddrüsengewebe des Transplantates seine Funktion früher einstellte, als das verpfropfte Parathyreoidgewebe. Es beweisen demnach diese zwei Versuche die Möglichkeit intravaskulärer Isotransplantation von Schilddrüsen- und Parathyreoidgewebe bei der Katze.

Analoge Erfahrungen liegen bei anderen Tierarten vor.

Walbaum konnte an Kaninchen feststellen, daß die Tiere nach Einpflanzung der äußeren Epithelkörper in die Magenserosa die gleichzeitige oder nachträgliche Entfernung der beiden inneren Epithelkörper längere Zeit — bis zu 5—9 Monaten — überleben können, keine Tetanie, wohl aber Wachstumshemmung und trophische Störungen, wie Dermatitis, Abmagerung zeigen, welche schließlich zum Tode führen. Die Pfröpflinge behalten innerhalb einer gewissen Zeit gewöhnlich ihre normale histologische Beschaffenheit und weisen nur ganz geringfügige Veränderungen auf.

Camus (b) fand, daß beim Kaninchen Epithelkörper, welche in das Ohr verpflanzt wurden, dann stets atrophierten, wenn noch funktionierendes Gewebe gleicher Art in genügender Menge vorhanden war.

Cristiani (z, α), der schon seit Beginn der neunziger Jahre viele Hunderte von greffes thyroïdiennes und parathyroïdiennes an Ratten ausgeführt hatte, weist nach, daß die implantierten Epithelkörper nach einer leichten zentralen Nekrose, an deren Stelle alsbald normales Gewebe tritt, ihre Struktur unverändert beibehalten und bei Ratten nach 2, bei Katzen sogar nach 5 Jahren fast unverändert angetroffen werden können.

Leischner transplantierte an Ratten die Epithelkörper mit etwas anhaftendem Schilddrüsengewebe in die Bauchwand. Bei gleichzeitiger Einpflanzung beider Epithelkörper bekamen die Tiere eine vorübergehende Tetanie. Die Pfröpflinge sind eingeheilt und die 1—2 Monate später ausgeführte Entfernung des Musculus rectus abdominis, in welchem sie gelegen waren, führte zur Tetanie.

Iselin hat bei einer ektomierten Ratte mit bereits entwickelter Tetanie dreimal Epithelkörper gepfropft mit guter, aber nur 3—4 Wochen andauernder Wirkung. *Minkiewitsch* versuchte überschüssige Epithelkörper 3—6 an der Zahl bei Ratten in die Milz einzuheilen. Jedoch wurden sämtliche transplantierten Drüsen resorbiert; eine künstliche Hyperparathyreosis konnte er nicht erzeugen. Neuestens weisen *Leischner* und *Köhler* darauf hin, daß die Homoiotransplantation der Epithelkörperchen bei Ratten auf die Dauer nicht gelingt, da das körperfremde Gewebe nach einiger Zeit resorbiert wird.

Die Transplantationsversuche von *Erdheim* zum Studium der Dentinverkalkung in den Nagezähnen der Ratte wurden bereits früher erwähnt.

Hervorzuheben wäre hier nur gegenüber *Halsted* das an den Verkalkungsverhältnissen der Zähne mit Sicherheit konstatierte zeitweilige Funktionieren eines Homoiotransplantats in einem Falle *Erdheims*.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß transplantierte eigene sowie auch fremde Epithelkörperchen derselben Tierspezies derart einheilen können, daß das eingepflanzte Gewebe die Ausfallserscheinungen hintanzuhalten vermag. Die Pfröpflinge bewahren zweifellos längere Zeit hindurch ihre normale Struktur, doch treten zumeist nach Monaten regressive Gewebsveränderungen ein, welche schließlich zum völligen Verschwinden der Organe führen.

Nachdem Dauerresultate durch die Transplantation nicht erzielt werden können, gewinnt man allerdings den Eindruck, daß die transplantierten Epithelkörper nicht als vollgültig funktionierende Organe, sondern nur dadurch die Ausfallserscheinungen verhüten, daß die bei ihrer Resorption in den Kreislauf gelangenden Stoffe in Aktion treten und während dieser Zeit die im Körper eventuell noch vorhandenen akzessorischen Epithelkörperchen hypertrophieren.

Diese Erklärung dürfte auch für die beim Menschen ausgeführten Epithelkörperchentransplantationen gelten.

Es liegen diesbezüglich bereits einige Berichte vor. *v. Eiselsberg* hat als Erster bei einer 42jährigen Frau, bei welcher vor 27 Jahren die totale Strumektomie ausgeführt wurde und die dann an Tetanie erkrankt war, in den Musculus rectus abdominis ein Epithelkörperchen eingepflanzt. Dieses Epithelkörperchen stammte von einer Patientin, bei welcher bloß eine Zyste aus einem Schilddrüsenlappen enukleiert, die übrigen Epithelkörperchen sicher intakt gelassen wurden. Das implantierte Organ ist eingeheilt, die Tetanie ist bis auf einzelne Glottiskrämpfe geschwunden, die normale elektrische Nervenerregbarkeit zurückgekehrt.

Böse und *Lorenz* haben in einem Falle, in welchem bei der partiellen Strumektomie unversehens ein Epithelkörperchen mitentfernt worden war und schwere tetanische Symptome eingetreten sind, zwei lebenswarme Epithelkörperchen, die bei einer halbseitigen Exstirpation der Struma von einer sonst gesunden Frau gewonnen wurden, präperitoneal eingepflanzt und einen prompten Rückgang der Tetanie beobachten können.

Danielsen berichtet aus der Klinik *Küttner* über eine Patientin, bei welcher 6 Tage nach der Resektion einer rechtseitigen Struma eine schwere Tetanie auftrat, die mit Narkoticis, Schilddrüsentabletten und Nebenschilddrüsentabletten erfolglos behandelt wurde und schließlich schwere Krämpfe der Atmungsmuskulatur aufwies. Acht Tage nach dem Ausbruch der Tetanie machte *Danielsen* die subperitoneale Transplantation von zwei Epithelkörperchen, die von zwei Patientinnen bei der Strumaoperation gewonnen worden waren. Dann traten noch einige schwere, später leichtere Anfälle, nach $1^1/_2$ Monaten ein letzter leichter Anfall nach einer fieberhaften Angina auf, seither vollkommene Heilung (Beobachtungsdauer 7 Monate), vollkommenes Verschwinden der Übererregbarkeit der motorischen

Nerven. *Krabbel* berichtet aus der *Garré*schen Klinik über eine Patientin, bei welcher im Jahre 1901 nach Strumektomie sofort Tetanie aufgetreten war, die sich immer wiederholte. Im Februar 1908 wurden zwei erbsengroße Epithelkörperchen (gewonnen bei einer Halbseitenexstirpation einer Struma wegen Basedow) in die Markhöhle der Tibia implantiert. Anfänglich traten noch Anfälle auf, erst nach 3 Monaten vorübergehende Besserung. Im Jänner 1909 wurde abermals Implantation eines Epithelkörperchens zwischen Fascie und Peritoneum ausgeführt. Hierauf schwanden nach 2 Monaten die tetanischen Anfälle und sind von Mitte April 1908 bis zum Bericht (1911) ganz ausgeblieben. *Trousseau* negativ, *Chvostek* schwach positiv.

Wenn wir uns daran erinnern, daß *Böse* und *Lorenz* in zwei Fällen bereits nach Entfernung eines einzigen Epithelkörperchens eine postoperative Tetanie auftreten sahen, so muß wohl die Epithelkörperchentransplantation mit Rücksicht auf den Spender als ein unheimlicher Eingriff betrachtet werden.

Die Erfolge der Epithelkörpertransplantation legen natürlich den Gedanken einer **Substitutionstherapie durch Zufuhr der Extrakte des Organes** nahe.

Therapeutische Versuche mit Epithelkörperpräparaten sind an Menschen wiederholt angestellt worden. Während einzelne Autoren besonders mit dem sogenannten Parathyreoidin von *Vassale* über gute Erfolge berichteten, sahen andere *(v. Frankl-Hochwart, Escherich, Reinsberg* und *Rey)* nur Mißerfolge. *Pineles (k)*, welcher in drei Tetaniefällen monatelang täglich 0·15 bis 0·45 *g* getrocknete Epithelkörpersubstanz verfütterte, sah weder in der Zahl, noch in der Intensität der tetanischen Krämpfe irgend eine Änderung.

Halsted (1907) sowie *Putman* (1909) berichten über günstige therapeutische Erfolge bei der postoperativen Tetanie mit einem von *Beebe* in New-York durch Fällung mit Essigsäure hergestellten Parathyreoidpräparate. Nach interner oder noch besser nach subkutaner Einverleibung dieses aus den Epithelkörpern gewonnenen Nukleoproteids sollen die Symptome der Tetanie sofort zum Schwinden gebracht werden.

E. Bircher (h) konnte in 2 Fällen von Strumektomie, in welchen nach der Operation infolge der Mitentfernung der Epithelkörperchen schwere Tetanie auftrat, durch Darreichung von Parathyreoidtabletten (Fabrik Freund & Redlich) eine dauernde Heilung erzielen, während Thyreoidintabletten ohne Erfolg waren. *Schneider* verfütterte in einem Falle von postoperativer Tetanie zunächst Schilddrüsentabletten ohne Erfolg, später frische Epithelkörperchen vom Pferd (getrocknet 2 *cg* täglich) und sah schon nach 3 Tagen deutliche Besserung; dann nochmals 3 *cg* Epithelkörperchen, hierauf vom nächsten Tage ab völliges Wohlbefinden, vollkommenes Sistieren der Krämpfe bis zu dem nach 2 Monaten infolge von Carcinommetastasen eingetretenen Tode.

Durch diese Berichte veranlaßt, habe ich die Wirkung der Parathyreoidtabletten bei der postoperativen Tetanie nach totaler und partieller

Parathyreoidektomie bei Katzen geprüft, konnte aber niemals einen therapeutischen Erfolg verzeichnen.

Über die physiologische Wirkung des Parathyreoidpräparates von *Beebe* sowie der wässerigen Epithelkörperextrakte berichtet *J. Ott (a)* (1909). Diese Substanzen sollen am überlebenden Darm und Uterus eine Verstärkung der Muskelkontraktionen, bei intravenöser Injektion an Katzen und Kaninchen in geringen Dosen eine primäre Senkung und nachfolgende Steigerung des Blutdruckes, in größeren Dosen nur eine Drucksenkung ohne Änderung der Pulsfrequenz, geringen Temperaturabfall und Respirationsbeschleunigung, vor allem aber eine auffällige, durch Reizung der Nierenepithelien bedingte Steigerung der Diurese auf das Zehnfache hervorrufen.

Das Parathyreoidin *Vassale* erzeugt nach *Gussio* bei Hunden und Kaninchen in der Dosis von 1—2 cm^3 regelmäßig eine Tachykardie, die nach einer Stunde besonders deutlich und erst nach 3—4 Stunden völlig geschwunden ist.

Im Entwicklungsgange der Lehre von der postoperativen Tetanie ist es zur Genüge begründet, daß in der Behandlung dieser Krankheit beim Menschen und ebenso auch in Tierversuchen die **Schilddrüsenpräparate** eine große Rolle gespielt haben. Von vornherein wäre man geneigt, die eventuellen Erfolge der Schilddrüsentherapie darauf zu beziehen, daß mit den Schilddrüsenpräparaten zugleich Epithelkörpersubstanz verabreicht worden ist. Diese Annahme wird aber hinfällig, wenn man bedenkt, daß die Schilddrüsen von Hammeln und Kälbern nach den Ermittlungen von *Pineles (k)* Epithelkörpersubstanz nur im Gewichtsverhältnisse von 309 resp. 379 : 1 enthalten, daß aber die 200fache Menge jener Epithelkörpersubstanz, welche man im besten Falle in den Schilddrüsentabletten zuführt, ohne irgendwelchen therapeutischen Erfolg blieb.

Bezüglich der Wirkung der Schilddrüse und ihrer Präparate bei der parathyreopriven Tetanie liegen zahlreiche Berichte von zuverlässigen Beobachtern vor, welche die günstige Wirkung dieser Medikation ausdrücklich hervorheben.

Ich möchte hier besonders darauf hinweisen, daß der beste Kenner der einschlägigen Verhältnisse beim Menschen, *Th. Kocher (f)*, zu einer Zeit (1906), wo er bereits die pathogenetische Bedeutung der Epithelkörper für die postoperative Tetanie anerkennt, wörtlich folgendes sagt:

„Wir haben unter energischer Verabfolgung von Thyraden sowohl, als von Jodothyrin in hohen Dosen raschen Rückgang der Tetaniesymptome beobachtet und längeres Ausbleiben der Tetanieanfälle bei langem Gebrauche."

Wer die manchmal geradezu überraschenden Besserungen gesehen hat, welche man in dem Befinden schwer tetanischer Tiere nach der subkutanen Injektion eines löslichen Schilddrüsenpräparates nahezu sofort, nach innerlicher Verabreichung frischer oder getrockneter Schilddrüsen nach 1—2 Stunden konstatieren kann, wer parathyreoidektomierte Tiere 2—3 Wochen lang bei dieser Behandlung am Leben erhielt, während die unbehandelten Tiere nach viel kürzerer Zeit ihrer Tetanie erlagen, wird den günstigen Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf die postoperative Tetanie nicht bezweifeln können.

Eine kritische Beurteilung von solchen subjektiv eingeschätzten Erfolgen ist natürlich hier ebenso notwendig, wie bei allen therapeutischen Maßnahmen. Es muß vor allem berücksichtigt werden, daß das Krankheitsbild der experimentellen Tetanie ein äußerst wechselvolles ist, daß spontane Remissionen und weitgehende Besserungen ebenso oft auftreten, wie plötzliche Verschlimmerungen des Zustandes, so daß eine Prognose im Einzelfalle nur sehr schwer zu stellen ist. Man kann eine durch das plötzliche Aufhören eines tetanischen Anfalles sich manifestierende Besserung, ein Sistieren aller Muskelzuckungen und selbst das temporäre Verschwinden der Nervenübererregbarkeit nicht immer im Sinne des propter hoc verwerten, denn all das kann, wenn auch selten, spontan eintreten.

Wichtig ist, daß die Besserung jedesmal prompt durch Schilddrüsenpräparate zu erzielen ist, ferner, daß durch diese Medikation die Lebensdauer der tetanischen Tiere wesentlich verlängert wird. *Vassale* hat die Erfolge der Schilddrüsentherapie bei der Tetanie durch das Vorhandensein von überzähligen Epithelkörperchen erklären wollen. Diese wären ebenso wie die absichtlich zurückgelassenen oder implantierten Organe hinreichend, um den Tod zu verhüten. Bei dieser Erklärung bleibt es aber unwahrscheinlich, daß gerade in allen mit Schilddrüse behandelten Fällen solche akzessorische Körperchen vorhanden sein sollen. Aber selbst wenn man diese Annahme gelten läßt, muß doch der Schilddrüsensubstanz eine gewisse Wirksamkeit zuerkannt werden, denn nur mit ihrer Hilfe werden die Tiere über eine Krankheitsphase hinweggebracht, in welcher sie sonst unfehlbar zugrunde gehen.

Wir sind bisher nicht in der Lage, für die Wirkung der Schilddrüsenpräparate bei der Tetanie eine zutreffende Erklärung zu geben. Dies darf uns aber meines Erachtens nicht hindern, aus den Tierversuchen die wichtige Konsequenz zu ziehen, auch beim Menschen in jedem Falle, wenn nach der Kropfoperation tetanische Erscheinungen auftreten, zunächst die Schilddrüsenfütterung zu versuchen. Man wird hierdurch wenigstens Zeit gewinnen, während welcher noch vorhandene und etwaige akzessorische Epithelkörperchen ihre volle Funktionsfähigkeit erlangen können oder durch eine Epithelkörpertransplantation Ersatz herbeigeschafft werden kann.

Von den zahlreichen anderweitigen therapeutischen Versuchen bei der parathyreopriven Tetanie wären hier noch jene mit spezifischem Heilserum ausgeführten zu erwähnen.

Von der Annahme ausgehend, daß das im Verlaufe der Tetanie im Organismus entstandene Gift Antigencharakter besitzt, haben *Ceni* und *Besta* versucht, spezifische Antikörper zur Behandlung der akuten Folgen der Thyreoparathyreoidektomie zu verwenden. Sie haben Kaninchen und Ziegen mit Serum von totalektomierten Hunden, das auf der Höhe der akuten Erscheinungen gesammelt worden war, immunisiert und das gewonnene Immunserum in Dosen von 9—15 cm^3 ektomierten Hunden mit

schweren Tetanieerscheinungen injiziert. Sie konnten bei fast allen Tieren nach der Seruminjektion ein rapides und manchmal sofortiges Aufhören der akuten Phänomene wahrnehmen, doch bot der Gesamtverlauf keine nennenswerten Abweichungen dar. Die Autoren betonen, daß die therapeutische Wirksamkeit des Immunserums viel energischer, rapider und vollständiger ist als die mit Antipyrin von *Gley,* mit Chloralhydrat von *Ughetti* und Bromkalium von *Canizzaro* erzielten Effekte, doch konnte eine Modifikation des Krankheitsbildes und Verlängerung des Lebens wie durch Schilddrüsenzufuhr mit Hilfe des Immunserums nicht erzielt werden.

Eine gleiche Versuchsanordnung hat neuestens *H. Wiener (b)* eingeschlagen, nur daß er sowohl zur Immunisierung als auch zur Behandlung Katzen verwendete. Mit dem Immunserum wurden 5 Katzen mit Tetanie behandelt, und zwar mit sehr großen Dosen. Drei Tiere sollen dadurch dauernd geheilt worden sein. In den zwei übrigen Fällen beobachtete *Wiener* nach jeder einzelnen Seruminjektion eine kurz dauernde Besserung, die aber auf den Gesamtverlauf keinen Einfluß hatte. Das Versagen des Serums in diesen Fällen will er auf nicht genügende Behandlung oder ungenügende Heilwirkung des Serums zurückführen. In Kontrollversuchen wurden 5 parathyreoprive Tiere mit Normalserum behandelt und auch hier in einem Falle eine dauernde Beseitigung der Tetaniesymptome erzielt. *Wiener* meint, daß in den Immunseris größere Mengen von dem Gegengift enthalten sind als im Normalserum, wenn auch letzteres eine gewisse Menge solcher Stoffe enthält. Seiner Auffassung nach ist auch das Ausbleiben der Tetanie nach totaler Parathyreoidektomie bei manchen Tieren darauf zurückzuführen, daß in einer gewissen Anzahl der Fälle der Organismus von vornherein gegen das, de norma in den Epithelkörperchen unschädlich gemachte Gift Antikörper bildet, sich selbst aktiv immunisiert. Zur Stütze dieser, bereits von *Blum* geäußerten Ansicht, bezieht sich *Wiener* auf Angaben *Blums*, sowie auf einen eigenen Versuch, in welchem das Serum solcher Tiere, die nach der Epithelkörperexstirpation ohne Erscheinungen geblieben waren, vorübergehende Besserung bei einer parathyreopriven tetanischen Katze bewirkte. Endlich führt *Wiener* noch die nach einigen Injektionen von Immunserum in den angeführten drei Fällen eingetretene dauernde Heilung auf den Vorgang einer Selbstimmunisierung zurück, kann aber selbst die zum Nachweise eines Tetanieantitoxins im Serum geheilter Tiere angestellten zwei Versuche, von denen der eine ein negatives, der andere nur ein schwach positives Resultat ergab, nicht als entscheidend ansehen. Dieser dauernde Heilerfolg bei bleibendem Bestand der krankheitsauslösenden Ursache, des Wegfalls der Epithelkörperchenfunktion, erscheint mir als das auffälligste von den Versuchsergebnissen *Wieners* und es dürfte schwer fallen, hierzu ein Analogon in der allgemeinen Pathologie zu finden.

In Anbetracht der theoretischen und praktischen Wichtigkeit der Versuche von *Wiener* hat *Brunn* unter meiner Leitung dieselben nachgeprüft. Auch wir fanden, wie *Wiener,* daß einzelne Katzen sowohl nach

der totalen Parathyreoidektomie, als auch nach der Methode von *Wiener* operiert (Resektion der zwei oberen Drittel beider Schilddrüsen, unter der Voraussetzung, daß diese Schilddrüsenstücke alle Epithelkörper enthalten) überlebten. Es zeigte sich aber konstant, daß in diesen Fällen nur drei Epithelkörper entfernt worden sind. Die Entfernung aller vier Epithelkörperchen war in unseren Versuchen ausnahmslos von tödlicher Tetanie gefolgt. Mit Rücksicht auf den anatomischen Befund von nur drei exstirpierten Epithelkörpern bei den anscheinend totalektomierten Tieren erscheint uns die komplizierte Hypothese der Selbstimmunisierung überflüssig. In diesen Fällen kann das vierte Epithelkörperchen räumlich entfernt von der Schilddrüse liegen; es können aber auch akzessorische Epithelkörperchen vorhanden sein. Der Befund von versprengten Epithelkörperchen bei der Katze ist zweifellos selten, doch berichteten *Harvier* und *Morel* schon im Jahre 1909 von dem Vorhandensein akzessorischer Epithelkörperchen in der Halsthymus der Katze.

Bei einzelnen unserer Tiere, denen, wie der anatomische Befund zeigte, nur drei Epithelkörperchen entfernt worden sind, trat eine mehr oder weniger schwere Tetanie auf, die aber stets spontan ausheilte. Bei der Beurteilung von therapeutischen Effekten müssen solche Fälle stets im Auge behalten werden.

Die Immunisierungsversuche *Wieners* haben wir an 4 Katzen, genau nach seinen Angaben, wiederholt. Von den gewonnenen Immunseris wurden zwei Sera zu Heilversuchen an tetanischen Tieren benützt. Bei einer mit Immunserum behandelten Katze war nicht die geringste Wirkung der Injektion — weder auf die Lebensdauer, noch auf die Intensität der Tetanie — zu beobachten. Das Tier starb am 5. Tage an schwerster Tetanie. Das zweite mit dem Serum behandelte Tier überlebte die Operation $9\frac{1}{2}$ Tage. Es zeigte während zweier Tage eine Besserung. Die Tetanie war leichter, doch ging das Tier unter fortschreitenden tetanischen Erscheinungen zugrunde.

Bei den zwei übrigen mit Tetanieserum immunisierten Katzen haben wir die aktive Immunität geprüft. Nach vollendeter Immunisierung wurden die eigenen Epithelkörperchen mit Hinterlassung von Schilddrüsensubstanz exstirpiert. Wir haben nunmehr ein Ausbleiben der Tetanie, ein verzögertes Auftreten oder eine Abschwächung erwartet. Bei beiden Tieren ist aber die Tetanie bereits nach 24 Stunden und sofort mit unverminderter Heftigkeit eingetreten. Es vermochte also die ganze, nach *Wieners* Voraussetzung mit Antikörpern beladene Blutmenge nicht einmal eine Verzögerung des Eintrittes der Tetanie oder eine Abschwächung der Symptome herbeizuführen. Die Nachprüfungen der Versuche *Wieners* ergaben demnach, daß eine Therapie der parathyreopriven Tetanie durch ein auf immunisatorischem Wege gewonnenes Heilserum zunächst theoretisch auf einer unrichtigen Voraussetzung beruht, aber auch praktisch kaum mehr leisten dürfte, als sonstige symptomatische Behandlungsmethoden, insbesondere die noch später zu erwähnende Injektion von frischem Blut oder Blutserum.

Tetaniegift.

Die nach Exstirpation des Schilddrüsenapparates auftretenden schweren nervösen Störungen machen so sehr den Eindruck einer akuten Intoxikation, daß es fast selbstverständlich erscheint, daß sich den Beobachtern zunächst die Idee einer Autointoxikation durch den Wegfall eines entgiftenden Organes aufdrängte.

Zunächst wurde der Schilddrüse die Funktion zugeschrieben, einen im normalen Stoffwechsel entstehenden Giftstoff in sich aufzunehmen und zu entgiften. Mit dem Bekanntwerden der pathogenetischen Bedeutung der Glandulae parathyreoideae bei der Tetanie ist die gleiche Aufgabe dann den Epithelkörperchen zuerkannt worden.

Vassale und *Generali* stellten dann die Hypothese auf, daß die Schilddrüse und die Epithelkörperchen zueinander in dem Verhältnis stehen, daß die Schilddrüse durch ihre Tätigkeit giftige Stoffwechselprodukte bildet, welche in den Epithelkörperchen entgiftet werden. Diese Hypothese stützt sich vor allem auf die Beobachtung, daß die Erscheinungen nach der reinen Parathyreoidektomie viel akuter einsetzen, stürmischer verlaufen und rascher zum Tode führen, als nach der kompletten Thyreoparathyreoidektomie. In letzterem Falle sollte nämlich zugleich mit dem entgiftenden auch das giftbereitende Organ entfernt worden sein.

In meinen eigenen zahlreichen Versuchen konnte ich allerdings die Angabe von *Vassali* und *Generali* nicht bestätigt finden. Es war weder ein Unterschied in bezug auf das Eintreten, die Intensität und Art der Symptome der Tetanie zu konstatieren, noch eine Gesetzmäßigkeit in der Richtung, daß die total exstirpierten Tiere längere Lebensdauer hätten als die nur parathyreoidektomierten, zu finden.

In neuerer Zeit wird von *van Calcar* wieder angegeben, daß das Zurücklassen von Schilddrüsensubstanz bei totaler Epithelkörperchenexstirpation die Tetanie viel heftiger in Erscheinung treten lasse, als wenn man die Schilddrüse gleichzeitig mitentfernt, und daß die parathyreoprive Tetanie durch eine nachträgliche Schilddrüsenexstirpation sogar wesentlich abgeschwächt wird. Nach *Wiener* hat die totale Entfernung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen zwar auf den Verlauf der Krankheit und die Lebensdauer der Tiere keinen wesentlichen Einfluß, aber bei den totalektomierten Tieren treten die akuten Reizerscheinungen des Nervensystems sehr stark in den Hintergrund, während gerade diese letzteren bei Tieren, denen ein Teil der Schilddrüse zurückgelassen wurde, das Krankheitsbild beherrschen.

Diesen Angaben gegenüber möchte ich auf Grund neuerlicher Versuche nochmals darauf hinweisen, daß das Krankheitsbild der postoperativen Tetanie in bezug auf die Intensität der Syptome und in bezug auf den Verlauf und die Dauer äußerst wechselnd ist und daß aus diesen Momenten direkte Schlußfolgerungen auf die Art des funktionellen Zusammenhanges zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen kaum gezogen werden können. Die Entgiftungshypothese in ihrer ursprünglichen Form, der zufolge die

Schilddrüse als das giftbereitende Organ zu betrachten sei, erscheint meines Erachtens kaum genügend gestützt.

Die späteren Autoren nehmen tatsächlich nur im allgemeinen eine im Organismus entstandene toxische Substanz, ein Tetaniegift unbekannten Ursprunges an.

Während *Laulanié* bei Tetanietieren eine vermehrte Harngiftigkeit konstatieren konnte, haben *Vassale* und *Rossi* angegeben, daß die Injektion eines Muskelextraktes thyreoidektomierter Hunde bei gesunden Tieren schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft, die man bei Verwendung von Extrakten ermüdeter Muskeln gesunder Tiere vermißt.

Pfeiffer und *Meyer (b)* waren bemüht, das Tetaniegift im Blute tetanischer Tiere nachzuweisen. Sie konnten zeigen, daß das Blut agonal tetanischer Hunde auf Meerschweinchenblutkörperchen stärker hämolytisch wirkt, als normales Hundeblut. Dieser Erscheinung schreiben allerdings auch die Autoren selbst keine spezifische Bedeutung zu. Wichtiger schien ihnen der Nachweis, daß das Serum tetanischer Hunde (in 6 von 17 untersuchten Fällen) für partiell parathyreoidektomierte Mäuse toxisch war und in einigen Fällen sogar eine letale Tetanie hervorrief. Die Autoren glauben demnach, daß es im Gefolge der Tetanie zur Anhäufung eines spezifischen, in seiner Wirkung einheitlichen Giftes im Serum kommt, das aber nicht in den Harn übergeht. Mit Rücksicht auf die früher mitgeteilten Erfahrungen über latente Tetanie nach partieller Parathyreoidektomie und die Möglichkeit der Auslösung manifester Symptome durch Gifte der verschiedensten Art ist die Beweiskraft der Versuche von *Pfeiffer* und *Meyer* nicht besonders hoch zu veranschlagen. Überdies erhielten *Baldi,* sowie *Wiener* bei der Wiederholung derselben Versuchsanordnung an parathyreoidektomierten Katzen stets negative Ergebnisse.

Viel eher könnte noch die von mir und anderen *(Fano* und *Zanda, Baldi, Mac Callum* und *Voegtlin)* wiederholt gemachte Beobachtung, daß ein schwerer tetanischer Anfall durch eine ausgiebige Blutentziehung plötzlich gebessert werden kann und daß diese Besserung sogar 24 Stunden anhält, wenn man dem Tiere frisches Blut intravenös infundiert, in dem Sinne gedeutet werden, daß der Körper vorübergehend von einem im Blute zirkulierenden Gifte befreit wurde.

Den früher erwähnten Versuchen, durch spezifische Antikörper die akuten Folgen der Thyreoparathyreoidektomie zu bekämpfen, liegt der Gedanke zugrunde, daß das Tetaniegift Antigencharakter besitzt.

Wiener glaubt auf dem Umwege durch Erzeugung eines Antikörpers den Nachweis eines bei der Tetanie im Blute kreisenden Giftstoffes erbracht zu haben. Nach seiner Auffassung würden die Epithelkörperchen normalerweise dieses Gift durch Oxydation, Paarung etc. in eine andere unschädliche Substanz überführen. Der Organismus hätte de norma keine Veranlassung und auch keine Möglichkeit, auf das in ihm kreisende Gift mit der Produktion von Gegengift zu antworten. In einer beschränkten Zahl von Normalfällen (nach *Wiener* etwa in 20%) wählt der Organismus

einen anderen Weg der Entgiftung; er bildet Antitoxin. Auf diese Weise entsteht eine Selbstimmunisierung des Körpers, so daß diese Tiere nach der Exstirpation der Epithelkörperchen von der Tetanie verschont bleiben. Im allgemeinen wird durch Wegnahme der Epithelkörperchen der Organismus seines ersten Entgiftungsmechanismus beraubt, während der zweite Entgiftungsmodus, die Bildung von Antikörpern, fast nie ausreicht, um die Tiere vor der Vergiftung zu schützen. Sie können nur durch Zufuhr von vorgebildetem Antitoxin gerettet werden. Zur Stütze einer so komplizierten Hypothese sind die Versuche von *Wiener* kaum hinreichend. Wie im früheren Abschnitt erörtert, hielten sie einer Nachprüfung unsererseits auch nicht stand. Die Annahme, daß das Tetaniegift Antigencharakter besitzt, müssen wir nicht nur in Anbetracht unserer eigenen negativen Versuche, sondern auch auf Grund theoretischer Erwägungen ablehnen.

Die neueren Untersuchungen fahnden nach dem bei der Epithelkörpertetanie in Aktion tretenden Gifte im intermediären Stoffwechsel.

Daß der Harn tetaniekranker Tiere Ammoniak in vermehrter Menge enthält, ist von zahlreichen Experimentatoren nachgewiesen worden. *Berkeley* und *Beebe* fanden die Tetanie bei reiner Fleischkost stärker ausgeprägt und gleichzeitig eine auffällige Vermehrung der NH_3-Ausscheidung. Sie sind der Meinung, daß bei der Tetanie Derivate des Eiweißes, die Purinbasen oder das Ammoniak als toxische Substanzen wirken. Die durch Injektion von NH_3 oder Xanthin erzeugten Krankheitssymptome konnten durch Ca oder Sr-Salze ebenso gebessert werden, wie die parathyreoprive Tetanie.

Frouin (k) fand bei thyreoparathyreopriven Tieren die Ausscheidung von Ammoniak und Karbaminsäure im Harne vermehrt und will die Tetanie als Karbaminsäurevergiftung betrachten. Durch karbaminsaures Natrium in der Menge von 3—4 *g* konnte er schon nach 24—48 Stunden nach der Entfernung des Schilddrüsenapparates eine typische Tetanie erzeugen. Nach gleichzeitiger Darreichung dieses Salzes und eines löslichen Kalziumsalzes erschien bei den gleichen Tieren kein Zeichen von Tetanie.

Carlson und *Clara Jacobson (a)* haben im Jahre 1910 darauf hingewiesen, daß die Tetanie nach Parathyreoidektomie, die Vergiftung mit Ammoniaksalzen und die Fleischintoxikation bei Tieren mit *Eck*scher Fistel untereinander große Ähnlichkeiten aufweisen. Sie fanden bei thyreoidektomierten Katzen und Füchsen, sobald diese Tiere die typischen Erregungserscheinungen zeigten, im Blute einen erhöhten Ammoniakgehalt im Vergleiche zu normalen Tieren. Eine Vermehrung der NH_3-Menge im Blute bei parathyreopriven Hunden konnten auch *Mac Callum* und *Voegtlin (b)* konstatieren. *Carlson* und seine Mitarbeiterin haben weiterhin festgestellt, daß die Leber von tetaniekranken Tieren eine deutliche Herabsetzung der ammoniakzerstörenden Kraft zeigt. Diese wurde durch die Ermittlung des Harnstoffbildungsvermögens der überlebenden Leber im Durchblutungsversuche unter Zusatz von Ammoniumkarbonat bestimmt. Auf Grund dieser Ergebnisse haben sie einen Zusammenhang zwischen der Tetanie und einer

Störung der Leberfunktion in dem Sinne angenommen, daß die Tetanie durch eine Verminderung der Ammoniakzerstörung in der Leber und durch eine Akkumulation dieser Substanz im Blute zustande komme. Diese Anschauung schien noch durch die Versuche von *Clara Jacobson* gestützt, welche fand, daß die Konzentration des Ammoniak im Blute von Katzen und Hunden, bei denen durch intravenöse Injektion von Ammoniak tetanieähnliche Krämpfe erzeugt worden sind, identisch war mit jener bei der parathyreopriven Tetanie.

In einer neueren Arbeit finden aber *Carlson* und *Jacobson (b)*, daß der Ammoniakgehalt des Blutes bei Hunden während der Tetanieanfälle nicht gesteigert ist (untersucht nach der Methode *Folin* und mit *Nessler*s Reagens), sondern sich innerhalb der normalen Schwankungsbreite hält. Sie stellen ferner fest, daß Kalziumsalze einen viel geringeren hemmenden Effekt auf die Ammoniakkrämpfe ausüben, als auf die Tetaniekrämpfe. Sie zeigen, daß zwischen der Tetanie und den Ammoniakkrämpfen wesentliche Unterschiede bestehen. Bei der Ammoniakvergiftung ist eine größere und namentlich gegen akustische Reize auffällige und lange Zeit anhaltende Übererregbarkeit anzutreffen, welche bei tetaniekranken Tieren fehlt. Nach Durchschneidung des oberen Brustmarkes bleiben die tetanischen Krämpfe im Hintertier aus, während die Ammoniakkrämpfe auch in den unterhalb der Durchtrennungsstelle gelegenen Gebieten fortdauern. Nach diesen Befunden ist eine Identität von Tetanie und Ammoniakvergiftung wohl kaum anzunehmen.

Von weiteren Untersuchungen dieser Frage sind noch folgende anzuführen:

Albertoni konnte bei der Bestimmung des Ammoniakgehaltes bei total ektomierten Tieren keine die normalen Schwankungen übersteigenden Werte antreffen.

Medwedew fand zwar (1911) auf der Höhe der Tetanieanfälle nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie die Ammoniakmenge etwas vermehrt, doch weniger als bei Hungertieren. Dieser Autor teilt die Beobachtung mit, daß im oxalathältigen Blute schilddrüsenloser Tiere — unter Beobachtung vollständiger Asepsis bei der Entnahme und der Aufbewahrung — bei der Temperatur von 36—38° eine progressive Zunahme des NH_3-Gehaltes festgestellt werden kann. Die Ammoniakentwicklung beginnt unmittelbar nach der Blutentnahme, dauert ungefähr 20 Stunden und bleibt dann stationär. Nach *Medwedew* gehen im Blute normaler Tiere gleichzeitig zwei Prozesse vor sich: eine Abspaltung von NH_3 infolge von Desamidierungsprozessen und eine Bindung von NH_3, die durch Vorgänge synthetischen Charakters bedingt wird. Zur Erklärung beider Erscheinungen ist das Vorhandensein von zwei Katalysatoren, einer Desamidase und deren Antiferment anzunehmen. Im Blute schilddrüsenloser Tiere fehlt das Antiferment vollständig, und der durch die Desamidase bedingte Prozeß wird nicht durch den entgegengesetzten Vorgang kompensiert. Der Schilddrüsenapparat ist dasjenige Organ, welches das Antiferment unmit-

telbar liefert oder die Bildung desselben beeinflußt. Die Entwicklung von freiem Ammoniak beim Fehlen des Schilddrüsenapparates könnte schon intra vitam in den Gefäßen vor sich gehen und bei dem Zustandekommen der Tetanieerscheinungen eine Rolle spielen. Aus den negativen Ergebnissen der NH_3-Bestimmung können keine Schlüsse auf den Umfang der intravitalen NH_3-Bildung gezogen werden.

Bei sehr genauer Untersuchung des Stoffwechsels nach der Parathyreoidektomie traf auch *Greenwald* keine Vermehrung des Blutammoniaks, nur eine geringe Vermehrung der Ammoniakausscheidung im Harn, wohl aber eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoffverbindungen unbekannter Natur, ein Befund, den der Autor auf eine geringere Tätigkeit der Leber zurückführt. *Greenwald* betont ausdrücklich, daß seine Versuche die Ansicht, daß die parathyreoprive Tetanie eine Ammoniak- oder Karbaminsäurevergiftung sei, nicht stütze. Nach seinen Befunden ist die verminderte Phosphorausscheidung die am meisten in die Augen springende Veränderung des Stoffwechsels nach der Parathyreoidektomie, so daß nach seiner Auffassung erst eine nähere Untersuchung darüber, in welcher Form der Phosphor zurückgehalten wird, einiges Licht auf die Funktion der Epithelkörperchen werfen dürfte.

In den Versuchen von *J. V. Cooke* fand sich bei den ektomierten Tieren ebenfalls eine ausgesprochene und konstante Vermehrung des N im Harne, dabei aber eine absolute Vermehrung des Ammoniak und eine Vermehrung des Ammoniak-N im Verhältnisse zum Harnstoff-N. Bei zwei Tieren wurde nach dem Ausbruche der Tetanie zur Zeit der vermehrten Ammoniakausscheidung Milchsäure im Harn nachgewiesen. Die Vermehrung der Ammoniakausscheidung in den Versuchen von *Cooke* möchte *Greenwald* auf seine besondere Versuchsanordnung (hungernde Tiere, Katheterisation) zurückführen.

Morel (c) konstatiert im Harn parathyreoidektomierter Hunde drei Tage nach der Operation gleichfalls eine Vermehrung des Gesamt-N, relative Vermehrung des Ammoniak-N, Verminderung der Harnstoffausscheidung, Vorhandensein von Milchsäure, im Blute Vermehrung des Ammoniakgehaltes. Es finden sich somit alle Erscheinungen der Azidose, die in konstanten Beziehungen zu der Schwere und Dauer der durch die Parathyreoidektomie bedingten Krankheitserscheinungen stehen. *Morel* gibt an, daß man die Lebensdauer ektomierter Hunde, die nach seinen Erfahrungen gewöhnlich 9 Tage beträgt, bis auf 2 Tage kürzen kann, wenn man die Azidose durch Zufuhr von Oxybuttersäure vermehrt, oder verlängern kann durch Verminderung der Azidose mittelst Natrium bicarbonicum.

Überblicken wir die hier ausführlich wiedergegebenen Befunde über die Veränderungen des intermediären Eiweißstoffwechsels bei der Parathyreoidektomie, so kann wohl die Schlußfolgerung gezogen werden, daß bei dieser Erkrankung eine schwere Stoffwechselstörung besteht, die ihren Ausdruck in der nachgewiesenen Azidose findet, die ihrerseits vielleicht

durch die Muskelkrämpfe noch vermehrt wird. Zur Neutralisation der im Organismus entstandenen intermediären Substanzen saurer Natur dient dann das Ammoniak, das vielleicht infolge der bestehenden Leberschädigung seiner Umwandlung in Harnstoff entgeht. Es scheint aber keineswegs bewiesen, daß der Ausfall der Epithelkörperchenfunktion in erster Reihe eine Störung der Harnstoffbildung in der Leber verursacht. Ebensowenig konnten bisher hinreichende Anhaltspunkte dafür gewonnen werden, daß die Epithelkörperchen selbst eine entgiftende Aktion ausüben.

Das Tetaniegift könnte in einer anderen Richtung im intermediären Stoffwechsel in gewissen Eiweißabbauprodukten gesucht werden. Anknüpfend an die von *Fuchs* geäußerte Hypothese, daß die endemische Tetanie eine mitigierte Form des chronischen Ergotismus sei, habe ich die Frage nach dem Tetaniegift in der nachfolgenden Weise erörtert.

Nach den neuesten Untersuchungen ist das als physiologisch wirksame Prinzip des Mutterkorns, dem die charakteristischen Effekte der Drogue zuzuschreiben sind, als eine Substanz erkannt worden, welche *Barger* und *Dale* **Ergotoxin** genannt haben. Später fanden diese Autoren im wässerigen Secaleauszug noch eine Aminobase, das Parahydroxyphenyläthylamin, dem gleichfalls eine sehr starke Wirkung auf die Gefäße und den Uterus zukommt. Das Ergotoxin und ebenso die von *Kutscher* aus dem Mutterkorn erhaltene Base ist dann nicht nur chemisch, sondern neuestens von *Barger* und *Dale* auch pharmakodynamisch mit dem **β-Imidazolyläthylamin** identifiziert worden, einer Aminobase, welche von *Ackermann* durch Fäulnis aus dem Histidin dargestellt wurde. Die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns sind somit Aminobasen, welche als Eiweißabbauprodukte auch im Organismus vorkommen oder unter besonderen Bedingungen entstehen können und bereits in verschiedenen Organextrakten nachgewiesen sind. In den Aminobasen, vor allem im β-Imidazolyläthylamin könnte vielleicht das postulierte, aber bisher noch nicht nachgewiesene Tetaniegift gesucht werden.

Die von *Dale* und seinen Mitarbeitern festgestellten pharmakologischen Wirkungen des Ergotoxins bzw. des β-Imidazolyläthylamin (Reizwirkung auf die glatte Muskulatur, in großen Dosen elektive Lähmung sympathisch-fördernder Nerven) treten bei der intravenösen Injektion von 0·5—0·1 *mg* dieser Substanz ein. Nach subkutaner Injektion großer Dosen (20—50 *mg*) sahen *Dale* und *Laidlaw* bei Katzen Erbrechen und Stuhlentleerung, erschwerte Respiration und leichte Narkose mit völliger Erholung. Durch wiederholte subkutane Injektion größerer Dosen von Ergotoxin konnten *Barger* und *Dale* die charakteristische Gangrän des Kammes bei Hähnen erzeugen. Chronische Vergiftungen mit kleinen Dosen wurden bisher nicht versucht. Ich sah nach in Tagesintervallen wiederholten subkutanen Injektionen von 1—2 *mg* β-Imidazolyläthylamin bei Katzen eine erhöhte Erregbarkeit peripherer Nervenstämme, fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln und auch das typische Schütteln der Pfoten auftreten.

Für irgendwelche Schlußfolgerungen ist die Anzahl der Versuche noch zu gering — es fehlen noch die histologischen Befunde der Epithelkörperchen —, doch könnten sie vielleicht die Anfänge einer aussichtsvollen Erforschung des Tetaniegiftes bilden.

Angriffspunkte des hypothetischen Tetaniegiftes.

Die wesentlichsten Symptome der Tetanie sind auf eine Übererregbarkeit des Nervensystems zurückzuführen. Beim tetaniekranken Menschen ebenso wie beim total oder sogar nur partiell parathyreoidektomierten Tier zeigt sich eine erhöhte Erregbarkeit der peripheren Nerven gegen mechanische, chemische und vor allem elektrische Reize. Nach einer älteren Beobachtung von *M. Schiff*, auf welche *Carlson* und *Clara Jacobson* neuerdings ausdrücklich hinweisen, manifestiert sich bei parathyreopriven Hunden die Übererregbarkeit der peripheren Nerven beispielsweise in dem Auftreten von paroxysmaler Tachypnoe, die auf einer Reizung der Nervi phrenici durch den Aktionsstrom des Herzens beruht. Man sieht während des Bestehens einer mäßigen oder schweren Tetanie stundenlang anhaltende, mit der Kontraktion des Herzens synchrone Zuckungen des Zwerchfells, die sich von den tetanischen Kontraktionen des Diaphragmas bei der Respiration wesentlich unterscheiden und von diesen auch verdeckt werden. Die abnorme Erregbarkeit betrifft nicht nur die motorisch sensible und sensorische Sphäre des Cerebrospinalsystems, sondern erstreckt sich auch auf das vegetative Nervensystem, wo es sich in erster Reihe durch eine leichtere Ansprechbarkeit für chemische Reize äußert.[1])

Die bestehende Übererregbarkeit des Nervensystems ist zweifellos auch die Grundlage, auf welcher anscheinend spontan oder durch irgendwelche auslösende Momente die exzessive Tätigkeit der Erfolgsorgane zustande kommt. Die Frage nach dem anatomischen Sitz der tetanischen Veränderung erregte begreiflicherweise schon frühzeitig das Interesse und ist von *O. Lanz (a)* in *Horsleys* Laboratorium schon im Beginn der neunziger Jahre, in neuerer Zeit von *Mac Callum (c)* und dann von *Falta* und *Rudinger (a)* experimentell bearbeitet worden. Ich selbst habe mich in zahlreichen Versuchen mit dem Lokalisationsproblem befaßt. Bis jetzt konnten folgende Befunde erhoben werden:

In einer Extremität, deren Nerven durchschnitten sind, treten nach der Parathyreoidektomie keine Zuckungen auf. Enerviert man die Extremität erst in einem Zeitpunkte, wo die Tetanie bereits am ganzen Körper manifest ist, dann erlöschen die Muskelzuckungen in diesem Beine vollkommen. Auch die Übererregbarkeit des Nerven verschwindet sehr bald. Man kann durch Druck auf den vor einigen Stunden durchtrennten Nerven niemals einen Muskelkrampf der Pfote auslösen, der Nerv erweist sich auch

[1]) Nach *H.* und *L. Hirschfeld* zeigt das Blutserum bei Tetanie und Rachitis einen erhöhten Gehalt an vasokonstringierenden, adrenalinartigen Substanzen. Infolge der fehlerhaften Versuchsanordnung ist aber dieser Befund durchaus nicht als feststehend zu betrachten *(Samelson)*.

galvanisch nicht übererregbar. Dieser Befund, den ich wiederholt erheben konnte, steht im Widerspruche mit den Angaben von *Falta* und *Rudinger*, welche bei bereits bestehender Tetanie den Ischiadicus durchschnitten und dann noch einige Tage die elektrische Übererregbarkeit und noch bis zu dem 9 Tage später erfolgenden Tode des Tieres normale Erregbarkeit des Nerven konstatierten. Zur Erklärung dieser divergenten Befunde wäre vielleicht in Betracht zu ziehen, daß ich stets an der vorderen Extremität den ganzen Nervenplexus durchschnitt, während *Falta* und *Rudinger* nur den Ischiadikus durchtrennten. Diese Operation reicht aber nicht einmal hin, um die Muskelkrämpfe in der betreffenden Extremität zum völligen Verschwinden zu bringen. Aus diesem Grunde hat schon *Mac Callum* noch den vorderen Cruralnerven und den Nervus obturatorius mitdurchtrennt. Wird überdies die Ischiadikusdurchschneidung nicht hoch oben beim Austritte des Plexus aus dem Becken vorgenommen, dann ist keine Gewähr für die vollkommene Abtrennung vom Zentrum gegeben, und damit das Bestehenbleiben der Nervenerregbarkeit erklärt. Die von den genannten Autoren gegebene Deutung, daß bei der Tetanie der erhöhte Erregungszustand seinen Grund in einer abnormen Ladung des gesamten Neurons von dem trophischen Zentrum, der Vorderhornganglienzelle aus mit einer noch unbekannten, nicht definierbaren Substanz hat und daß diese Ladung im peripheren Nervenstumpfe noch einige Zeit vorhält, erscheint demnach überflüssig.

Um die Beziehungen der Tetanie zum Rückenmarke zu studieren, eignen sich Tiere, denen das Dorsalmark in der Höhe des 6.—8. Brustwirbels durchtrennt wurde, und welche entweder gleichzeitig parathyreoidektomiert werden oder schon vorher eine Tetanie hatten. Ein Unterschied zwischen diesen zwei Fällen ist nicht wahrzunehmen. Nach der Markdurchtrennung tritt eine komplette schlaffe Lähmung des Hinterkörpers mit zunächst erhaltenen, oft sogar gesteigerten Reflexen ein. Wenn nun tetanische Muskelzuckungen bestehen oder neu auftreten, dann sieht man deutlich, daß auch im komplett gelähmten Hinterkörper nicht nur leichte fibrilläre Kontraktionen, sondern auch zu Bewegungseffekten führende blitzartig rasche Zuckungen ausgedehnter Muskelterritorien auftreten. Es gewährt einen eigentümlichen Anblick, wenn die gelähmten hinteren Extremitäten so rasch und intensiv zucken, daß sie scheinbar Laufbewegungen ausführen. In dem Verhalten der vorderen und hinteren Partie des Tieres besteht aber ein merkbarer Unterschied, welcher bei dem Anschwellen der Muskelkrämpfe zu einem tetanischen Anfalle besonders sinnfällig wird. Dann sieht man am Vordertier äußerst heftige klonische Muskelzuckungen, welche von tonischen Starrkrämpfen unterbrochen werden; auch in den Pausen ist die Muskulatur rigid. Demgegenüber ist das Hintertier in viel geringerem Maße an den Krämpfen beteiligt. Die Muskulatur ist schlaff, nur fibrilläre Muskelzuckungen und einzelne größere, blitzartige Kontraktionen, scheinbare Laufbewegungen sind sichtbar, aber es fehlt jede Spur einer tonischen Starre. Diese Beobachtungen, deren Richtigkeit von *Falta* und

Kahn bezweifelt, doch von *Carlson* und *Jacobson* ausdrücklich bestätigt wird, lassen die Annahme, daß der Sitz der tetanischen Veränderung in den Vorderhornganglienzellen sei und in einer durch abnorme Ladung bedingten Übererregbarkeit dieser motorischen Ganglienzellen bestehe, äußerst unwahrscheinlich erscheinen. Schon *Mac Callum* hat darauf hingewiesen, daß der Sitz der Übererregung in dem höheren motorischen Neuron, vielleicht subkortikal zu suchen sei.

Die Bedeutung höher gelegener Hirnteile, des Groß- und Kleinhirns für die tetanischen Krämpfe ist noch nicht genügend gewürdigt. Es wird stets bemerkt, daß *Horsley* und *Lanz* nachgewiesen haben, daß nach Exstirpation der motorischen Rindenfelder der einen Seite die Tetanie an der gekreuzten Körperhälfte bestehen bleibt. Beobachtet man solche Tiere näher, dann kann man feststellen, daß während der tetanischen Krämpfe jene Körperhälfte, deren motorische Region exzidiert wurde, viel intensiver betroffen ist, als die andere. Im tetanischen Anfalle ist die tonische Muskelstarre dieser Seite besonders stark ausgebildet. Andererseits ist zu Zeiten der Remissionen, wenn die Muskelzuckungen spontan oder wie in meinen Versuchen durch Schilddrüsenfütterung völlig sistieren, sowohl bei Hunden, als auch bei Katzen eine so deutliche Hemiparese wahrnehmbar, wie man sie sonst nach Exstirpation der Rindenfelder bei nicht parathyreopriven Tieren niemals sieht. Auch die Ausschaltung der Kleinhirnrinde der einen Seite führte bei einer Katze zu einer deutlichen Steigerung der tetanischen Erscheinungen auf der gleichen Körperseite. Schon *Lanz* verzeichnete ein ähnliches, „nicht völlig gesichertes Ergebnis“ und bemerkte, daß die eigentümliche Gleichgewichtsstörung und der schwankende Gang vieler „thyreoidektomierter“ Hunde auf einen Anteil des Kleinhirns an den tetanischen Störungen hinweisen dürfte. Im übrigen meint *Lanz*, daß seine Versuche auf das verlängerte Mark als auf den Hauptsitz der Tetanie hinweisen, doch werden die tetanischen Krämpfe auch von höheren Zentren beeinflußt.

Die Bestrebungen, den Sitz der tetanischen Veränderung genauer zu lokalisieren, haben bisher zu einer vollkommen befriedigenden Beantwortung der Frage nicht geführt. Wir haben gesehen, daß die Annahme von *Rudinger*, welcher den tetanischen Übererregungszustand in die Vorderhornganglienzellen beziehungsweise in das ganze periphere Neuron verlegt, durch die experimentellen Feststellungen nicht gestützt wird. Sie wird übrigens in einer späteren Mitteilung von *Falta* und *Rudinger* dahin modifiziert, daß der Übererregungszustand die motorischen und sensiblen Ganglienzellen, beziehungsweise die peripheren Nerven betrifft. Dieser Zustand der Übererregbarkeit sollte dadurch zustande kommen, daß die Hemmungen, welche normalerweise von den Epithelkörperchen auf dem Wege der hinteren Wurzeln dem Rückenmarke zufließen, nach Entfernung der Epithelkörper in Wegfall kommen. „Durch die beständige Aufspeicherung neuer Energien in den motorischen Ganglienzellen kommt es endlich zum Überfließen des Reizes, zum Ausbruch des tetanischen Anfalls.“

Diese komplizierte Hypothese, deren einzige tatsächliche Stütze die Wiederherstellung der Adrenalinglykosurie beim thyreopriven Hunde, dem gleichzeitig auch die Epithelkörper exstirpiert wurden, bildet — woraus auf einen hemmenden Einfluß der Epithelkörperchen auf den Sympathicus geschlossen wird — kann die bei der parathyreopriven Tetanie nach der Rückenmarksdurchschneidung, sowie nach Hirnläsionen zu beobachtenden Erscheinungen unserem Verständnisse nicht näher bringen. Diese Beobachtungen weisen auf eine Beteiligung höherer Nervenzentren bei der Genese der tetanischen Krämpfe hin; sie geben allerdings keine nähere Auskunft über den Modus des Eingreifens der höheren Hirnteile. Die pathologisch-histologischen Befunde, welche *Mac Callum* im Zentralnervensystem tetanischer Tiere ermitteln konnte, akut degenerative Veränderungen, wie Kernschwellung in den Vorderhornzellen, Chromatolyse in den Rindenzellen, sprechen gleichfalls für eine Mitaffektion des Zentralnervensystems.

Bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse können wir also nur die erhöhte Erregbarkeit der nervösen Zentra und der mit ihnen in Verbindung stehenden peripheren Nerven, sowie die dadurch bedingte Spasmophilie als Charakteristika der Tetanie anführen, ohne daß wir imstande wären, den genauen anatomischen Sitz und die Art der tetanischen Veränderung näher zu definieren. Nur eines läßt sich mit Sicherheit behaupten, das ist, daß eine direkte Affektion der Muskeln selbst nicht vorliegt.

Glandulae parathyreoideae und Kalkstoffwechsel.

Die pathogenetische Auffassung der Tetanie, insbesondere der der Kindertetanie zugrunde liegenden Spasmophilie, ist durch die bereits im Allgemeinen Teile erwähnten Feststellungen von *Jacques Loeb* über die physiologische Bedeutung der Kationen und vor allem über eine, die neuromuskuläre Erregbarkeit herabsetzende Wirkung der Ca-Ionen, wesentlich beeinflußt worden. *Loeb* konnte zeigen, daß die rhythmischen Kontraktionen der Skelettmuskeln nur in Lösungen von Elekrolyten, d. h. in Verbindungen, welche Ionen bilden, stattfindet. Die Erregbarkeit der Muskeln erlischt vollkommen, wenn ihnen die Natrium-Ionen entzogen werden. Es zeigte sich aber, daß die Natriumsalze nur dann rhythmische Zuckungen hervorrufen, wenn die Muskelzellen Ca-Ionen in genügender Konzentration enthalten. Sobald ein Mangel an Ca-Ionen in den Geweben eintritt, sind die Na-Ionen nicht mehr imstande, solche Zuckungen hervorzurufen. Andererseits bringt eine NaCl-Lösung auch keine rhythmischen Kontraktionen des Muskels hervor, wenn Ca-Salze in überschüssiger Menge zugefügt werden. Es scheint demnach, daß der Muskel nur dann reizbar ist, wenn der Quotient der Konzentration der Na- zu den Ca-Ionen im Muskel sich innerhalb gewisser Grenzen bewegt. Die Reizbarkeit des Muskels wird demnach durch solche Salze, welche Ca fällen oder die Konzentration seiner

Ionen verringern, nämlich Zitrate, Oxalate, Fluoride, Karbonate, Phosphate usw. erheblich gesteigert. Es ist bemerkenswert, daß nicht nur Ca-Salze, sondern auch Mg-Salze die reizende Wirkung einer NaCl-Lösung hemmen.

Den gleichen beherrschenden Einfluß hat die Ca-Konzentration des Mediums auf die rhythmischen Kontraktionen der Medusen und des ausgeschnittenen Kaltblüterherzens. Auch an der Darmperistaltik konnte *Mac Callum* zeigen, daß sie durch Kalisalze herabgesetzt und durch kalziumfällende Salze gesteigert wird. *Loeb* fand auch, daß die Erregbarkeit der Nerven gegen elektrische Reize durch Salze, welche die Ca-Ionen fällen oder die Konzentration der Ca-Ionen und Mg-Ionen in den Geweben erniedrigen, wesentlich erhöht wird.

Zu gleicher Zeit zeigten *Sabbattani* und *Regoli*, daß die Erregbarkeit der Hirnrinde des Hundes durch Applikation einer mit dem Blute isotonischen $CaCl_2$-Lösung herabgesetzt und durch eine Lösung von oxalsaurem oder zitronsaurem Natron gesteigert wird. *Roncoroni* fand nach intravenöser Injektion von Kalksalzen eine Herabsetzung, von zitronensaurem Natron eine Steigerung der Erregbarkeit der Hirnrinde.

Unabhängig von diesen experimentellen Feststellungen wurde von klinischer Seite der spasmophile Zustand, dessen wichtigstes Symptom die galvanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven bildet, von einzelnen Kinderärzten *(Thiemich, Japha, Finkelstein)* als Anomalie des Salzstoffwechsels aufgefaßt.

Quest (a) vermutete als Ursache der Spasmophilie einen abnorm geringen Kalkgehalt des Gehirns und fand in dem Gehirn an Krämpfen verstorbener Kinder eine geringere Menge von Ca als in normalen Kindergehirnen, ein Befund, welchen bei der Nachprüfung nur *Silvestri*, aber weder *M. Cohn* noch *Leopold* und *v. Reuss* bestätigen konnten.

Im Gegensatz hierzu stellte *Stoeltzner (d)* die Hypothese auf, daß die Spasmophilie als Kalziumvergiftung zu betrachten wäre. Er fand, daß die Eigenschaft der Kuhmilch, die galvanische Erregbarkeit spasmophiler Kinder zu steigern, auf ihrem hohen Kalkgehalte beruht, denn salzsaurer und essigsaurer Kalk verfüttert, wirken in der gleichen Weise. *Stoeltzner* nimmt nun an, daß die exkretorische Funktion der Darmschleimhaut bei mit Kuhmilch ernährten rachitischen Kindern übermäßig in Anspruch genommen wird, erstens weil bei Ernährung mit der fünfmal so kalkreichen Kuhmilch mehr Kalk als bei der Brusternährung resorbiert wird, zweitens weil der resorbierte Kalk so gut wie quantitativ wieder ausgeschieden wird, anstatt, wie bei nicht rachitischen Kindern, zur Bildung von neuem Knochengewebe beizutragen und drittens, weil auch der durch Einschmelzung von altem verkalkten Knochengewebe frei werdende Kalk im Körper nicht wieder verwendet werden kann, sondern durch die Darmschleimhaut eliminiert werden muß. Infolge dieser erhöhten Inanspruchnahme tritt eine Insuffizienz der kalkausscheidenden Funktion des Darmes ein, welche zu einer Ca-Stauung in den Gewebsflüssigkeiten führt, die

dann der Spasmophilie zugrunde liegt. Als Stützen seiner Auffassung führt *Stoeltzner* die Ergebnisse der physiologischen Forschung an, denen zufolge die Zufuhr von Kalzium am Froschnervmuskelpräparat die erloschene Erregbarkeit wiederherstellt, das durchströmte und bereits stillstehende Herz zu neuen rhythmischen Kontraktionen bringt und daß höher konzentrierte Kalklösungen auch die mechanische Erregbarkeit über das physiologische Maß steigern. Intravenöse Injektion von $CaCl_2$ bewirkt eine Verstärkung der Herzkontraktionen und in größeren Dosen systolische Krämpfe und den plötzlichen Tod des Tieres.

Die Hypothese von *Stoeltzner* fand vielfachen Widerspruch (*Weigert, v. Pirquet, Bogen*), insbesondere unter dem Hinweis darauf, daß die Spasmophilie sich trotz geringer Ca-Zufuhr entwickeln und andererseits bei höherer Ca-Zufuhr abheilen kann. *Risel* fand, daß die experimentelle Ca-Zufuhr bei spasmophilen Kindern die galvanische Erregbarkeit der peripheren Nerven nicht steigert und daß das klinische Experiment somit nichts dafür erbringt, daß das Kalzium auf das Zustandekommen der Spasmophile auch nur annähernd einen gleichen Einfluß hat wie die Kuhmilch. Er folgert aus seinen Versuchen, daß der Einfluß des Kalziums auf die elektrische Erregbarkeit nur als ein herabsetzender angesehen werden kann. In Übereinstimmung hiermit berichtete *Netter* über die günstige Beeinflussung der Krämpfe bei manifester Kindertetanie durch die Zufuhr von Chlorkalzium. In diesem Sinne sprechen auch die neueren Beobachtungen von *Rosenstern*. Er fand, daß einmalige orale Zufuhr von 100 cm^3 3%iger $CaCl_2$-Lösung bei spasmophilen Säuglingen in vielen Fällen mit einer vorübergehenden Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit und einem Rückgange der sonstigen spasmophilen Erscheinungen beantwortet wird. Zufuhr von ClNa-Lösung bewirkte eine Steigerung der Spasmophilie.

Diesen Einwänden gegenüber hält *Stoeltzner (e, h)* an seiner Hypothese fest. Er nimmt an, daß mit der Steigerung der Ca-Konzentration in den Gewebsflüssigkeiten die Erregbarkeit zunächst über die Norm ansteigt, mit der weiteren Steigerung der Ca-Konzentration nimmt sie aber wieder ab, um schließlich bei sehr hoher Konzentration wieder gleich Null zu werden. Die galvanische Erregbarkeit der peripheren Nerven hat als Funktion der Ca-Konzentration ein Maximum. Auf Grund dieser Annahme erklärt er die seiner Hypothese widersprechenden Beobachtungen *Risel*s durch den Umstand, daß in diesen Fällen durch die Ca-Zufuhr das Maximum der Erregbarkeit überschritten wurde. Hervorzuheben wäre übrigens, daß *Stoeltzner* auf dem Standpunkt steht, daß die Annahme, der zufolge die Spasmophilie auf Insuffizienz der Epithelkörperchen zurückzuführen sei, bisher nicht hinreichend gestützt ist.

Gegen die Hypothese von *Stoeltzner* sprechen am überzeugendsten einerseits die älteren Versuche von *Quest (b)*, denen zufolge bei jungen Hunden durch kalkarme Diät ein Zustand der elektrischen Übererregbarkeit der peripheren Nerven erzeugt werden kann, und andererseits die neueren Ver-

suche desselben Autors *(d)*, daß die experimentell erzeugte Kalkstauung in den Gewebssäften bei Tieren keine Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit des Nervensystems, ja für den faradischen Strom sogar eine Herabsetzung hervorruft.

Der Kalkstoffwechsel bei der Tetanie ist nun weiterhin auf dem Wege der Feststellung der im Harn und in den Faezes ausgeschiedenen Kalkmengen untersucht worden. Die diesbezüglichen Befunde an tetaniekranken Menschen und parathyreopriven Tieren ergaben keine eindeutigen Resultate. *Cybulski (c)* fand bei einem 7 Monate alten Kinde mit Tetanieerscheinungen zur Zeit der Krankheitssymptome eine weit geringere Kalkretention als in der tetaniefreien Zeit. *Schabad (a, b)* untersuchte in neuerer Zeit bei zwei, mit Rachitis komplizierten Fällen von Tetanie Kalk- und Phosphorstoffwechsel und fand in der Art des Kalkstoffwechsels (geringe Kalkretention und reichliche Ausscheidung im Kote) und auch in bezug auf den Phosphorstoffwechsel (starkes Überwiegen der Phosphorausscheidung im Kote gegenüber der durch den Harn) das gewöhnliche Bild des Stoffwechsels im progressiven Stadium der Rachitis, so daß sich gar kein Unterschied im Stoffwechsel bei reiner Rachitis und bei einer durch Tetanie komplizierten bemerkbar macht. Besserung der Tetanie, d. h. Herabgehen der elektrischen Erregbarkeit unter dem Einfluß des Phosphorlebertrans, geht Hand in Hand mit Besserung der Kalkretention. Die Zufuhr von Kalksalzen verschlimmert, trotz ihrer Resorption, den Zustand der Tetanie nicht, so daß *Schabad* aus seinen Versuchen zu einer Abweisung der *Stoeltzner*schen Hypothese gelangt.

Den Kalkgehalt des Blutes bestimmte *Neurath (c)* mit Hilfe der *Wright*schen Methode, die zwar nicht die gesamte Blutkalkmenge, sondern nur die durch Oxalat fällbaren Kalziumverbindungen anzeigt. Er fand bei tetaniekranken Kindern ebenso wie bei parathyreopriven Tieren eine Kalkvermehrung des Blutes.

Bei parathyreopriven Hunden konnten *Mac Callum* und *Voegtlin* im Hungerzustand und bei konstanter Diät eine sehr auffällige Verminderung der Kalkausscheidung im Harn und in den Faezes, im Vergleiche mit der eines Kontrolltieres, ferner eine Verminderung des Kalkgehaltes der Gewebe, insbesondere des Blutes und Gehirnes nachweisen. Nach *Cooke* ist bei parathyreopriven Hunden im Hungerzustand die Ausscheidung des Kalkes im Harn unverändert, die des Magnesiums schon vor dem Beginn der Tetanie stark vermehrt. Der Kalzium- und Magnesiumgehalt normaler und parathyreopriver Tiere ist fast gleich. Das Gehirn von Hunden, die an Tetanie zugrunde gingen, enthält eine etwas geringere Menge von Ca als das normaler Tiere, der Magnesiumgehalt ist unverändert. Nach *Cooke* besteht während der Tetanie eine Störung im Salzstoffwechsel, die nicht auf das Kalzium allein beschränkt ist, sondern auch das Magnesium betrifft. Im intermediären Stoffwechsel entstehen Substanzen saurer Natur, welche de norma durch das Sekret der Epithelkörperchen unschädlich gemacht werden. Fehlen diese Organe, so wird Ca und Mg dazu ver-

wendet und die Tetanie wäre demnach durch einen Mangel an diesen Elementen hervorgerufen.

Nachdem von *Erdheim* bei parathyreopriven Ratten durch die Veränderungen an den Zähnen eine Anomalie des Kalkstoffwechsels auf morphologischem Wege nachgewiesen war, untersuchten *Leopold* und *v. Reuss* den Gesamtkalkbestand gesunder und parathyreopriver Ratten. Sie konnten bei letzteren keine als abnorm zu bezeichnende Veränderung, sicher keine Verminderung des Kalkgehaltes antreffen. Sie fanden aber, daß bei wachsenden tetaniekranken Ratten die Gesamtkalkmenge niedriger war, als bei gesunden Tieren, und daß überdies das Verhältnis zwischen Knochen- und Weichteilkalk stets ein niedrigeres war als beim Kontrolltier. Die Weichteile waren kalkreicher, die Knochen kalkärmer, ein Befund, der mit den histologischen Veränderungen in den Knochen und Zähnen übereinstimmt.

Die Bestimmung des gesamten Kalkbestandes kann allerdings keine wesentliche Aufklärung liefern, denn man erfährt hierbei über die Menge der physiologisch wirksamen, freien Kationen nichts. *Leopold* und *v. Reuss* glauben auf Grund ihrer Versuche schließen zu dürfen, daß eine Verminderung des aktiven Ca bei der Tetanie im Organismus stattfindet. Diese könnte durch die kalkfällende Wirkung des Tetaniegiftes zustande kommen, während zugleich der zur Ausfuhr bestimmte passive Weichteilkalk nicht vermindert oder bei kalkreicher Nahrung sogar vermehrt sein kann.

Die Beziehungen der Tetanie zum Kalkstoffwechsel bildeten auch den Ausgangspunkt für eine therapeutische Beeinflussung der parathyreopriven Tetanie durch Kalksalze. *Mac Callum* und *Voegtlin* haben essigsaures und milchsaures Kalzium in 5%iger Lösung intravenös, subkutan oder per os einverleibt und danach ein Verschwinden der Symptome der parathyreopriven Tetanie bei Hunden konstatieren können. Das Wohlbefinden der Tiere hielt aber nur 24 Stunden an, nach dieser Zeit traten wieder tetanische Krämpfe auf, die aber durch eine zweite Injektion von Kalziumsalzen wieder bekämpft werden konnten. Eine ähnliche Wirkung entfalten auch Magnesiumsalze, doch wird der Erfolg hier durch die toxisch anästhesierende Nebenwirkung verdeckt. Kalium- und alkalische Natriumsalze bedingen eine Verstärkung der Tetaniesymptome, die dann wieder durch größere Mengen von Kalziumsalzen aufgehoben werden kann. Auf Grund dieser therapeutischen Erfolge und der bereits erwähnten Erfahrungen der Autoren über vermehrte Kalziumexkretion glauben *Mac Callum* und *Voegtlin*, daß die Epithelkörperchen eine Kontrolle über den Kalkstoffwechsel ausüben in dem Sinne, daß nach ihrer Entfernung eine rasche Exkretion möglicherweise zusammen mit einer ungenügenden Resorption und Assimilation den Geweben das wirksame Kalzium entzieht. Durch Wegfall der Ca-Ionen treten dann Muskelkrämpfe in derselben Weise auf, wie sie *Loeb* und *Mac Callum* nach Einführung von Oxalaten, die mit Ca unlösliche Niederschläge bilden, bei normalen Tieren nachweisen konnten.

Auch in diesem Falle bedingt die Zufuhr frischer löslicher Kalziumsalze ein Verschwinden der Krampfsymptome.

Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Tetaniesymptome durch Kalksalze ist nach den folgenden Berichten *(Parhon* und *Urechie, Berkeley* und *Beebe, Bell* und *Martin, Ott)* sowie nach meinen eigenen Erfahrungen nicht zu bezweifeln. Die leichten Tetaniesymptome, ja sogar die schweren Anfälle von Tetanie kann man durch die Einverleibung von Kalksalzen stark vermindern, zuweilen völlig zum Verschwinden bringen. Nach Verlauf von 18—24 Stunden setzen dann die Symptome erneuert mit der gleichen Stärke ein. Eine Verlängerung der Lebensdauer durch tägliche Kalziumgaben konnte ich bei meinen thyreoparathyreopriven Katzen niemals beobachten.

Arthus und *Schafermann* konnten durch subkutane Injektion von Chlorkalzium die Lebensdauer von total ektomierten Kaninchen nur um wenige Tage verlängern. Sie geben aber an, daß es ihnen gelungen ist, durch die per os-Darreichung von Chlorkalzium von 12 Kaninchen 5 über einen Monat am Leben erhalten zu haben. Die Beweiskraft von Kaninchenversuchen ist allerdings mit Rücksicht auf das früher Gesagte eine recht geringe.

Aus der günstigen therapeutischen Wirkung der Kalziumsalze bei der Tetanie kann jedoch ein bindender Schluß auf die pathogenetische Bedeutung dieser Substanz beim Zustandekommen der parathyreopriven Nervensymptome nicht gezogen werden. Es zeigt sich dies schon daran, daß auch andere Kationen (Strontium, Magnesium) die Tetaniekrämpfe günstig beeinflussen können. So berichtet *Canestro*, daß nach subkutaner Einverleibung isotonischer Magnesiumsalzlösungen die Tetaniekrämpfe bei Hunden in 14 Fällen sistierten, wenn auch kein Tier dadurch gerettet werden konnte.

Nach *Frouin (k)* können Lanthan- und Thoriumsalze, in der Menge von 1 *g* innerhalb 24 Stunden gegeben, die Zahl und Intensität der tetanischen Krampfanfälle vermindern, das Leben der Tiere allerdings nicht verlängern. Von besonderem Interesse ist die Mitteilung von *Joseph* und *Meltzer (b)*, daß die intravenöse Injektion einer Na Cl-Lösung in molekularer Konzentration in der Menge von 10—20 cm^3 pro Kilo Tier bei parathyreopriven Hunden die Symptome der Tetanie sofort und dauernd zum Verschwinden bringt. Ihre Versuchstiere gingen unter zunehmender Abmagerung ohne Krämpfe nach spätestens 14 Tagen zugrunde.

Die sedative Wirkung der Kalziumsalze könnte eine hinreichende Erklärung für ihre krämpfehemmende Wirkung bei der Tetanie geben. Aus den Untersuchungen der Schule von *H. H. Meyer* wissen wir, daß einerseits die Kalziumsalze z. B. die durch Physostigmin hervorgerufenen fibrillären Muskelzuckungen zu unterdrücken imstande sind, und andererseits durch eine Kalziumentziehung, wie bei Vergiftung durch Salzsäure oder Oxalsäure, eine gesteigerte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems hervorgerufen wird *(Chiari* und *Fröhlich).*

Die Beziehungen zwischen den Epithelkörperchen und der Schilddrüse.

Die nahe topographische Verbindung der Epithelkörperchen mit der Schilddrüse, noch mehr aber die historische Entwicklung unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete lassen es begreiflich erscheinen, daß zwischen beiden Organen innige verwandtschaftliche Beziehungen in morphologischer sowie in funktioneller Richtung angenommen wurden. Nicht nur vor der Beschreibung der Glandulae parathyreoideae als eigene Organe wurde das in der Nähe oder in der Schilddrüse selbst angetroffene epitheliale Gewebe als ein unentwickelter Teil der Schilddrüse betrachtet, sondern selbst nach dieser Zeit vertrat *Gley (k, l)* die Ansicht, daß die Glandules thyroïdiennes

Fig. 17.



Epithelkörperchen des Hundes 83 Tage nach der Thyreoidektomie. Nach *Halpenny* und *Thompson*. Vergrößerung 120 : 1.
c. = Kolloid, *e. interves.* = intervesikuläres Epithelgewebe, *ves.* = Follikel, *c. ves.* = Kolloidfollikel, *e. ves.* = Follikelepithel.

embryonale Organe darstellen, die nach Entfernung der Schilddrüse die Funktion dieses Hauptorganes übernehmen und alsbald strukturell den Charakter des Schilddrüsengewebes erhalten. Er stützte sich hierbei zunächst auf das verschiedene Ergebnis der Thyreoïdectomie complète et simple und insbesondere auf die Beobachtung, daß die äußeren Epithelkörperchen des Kaninchens nach Exstirpation der Schilddrüse und der inneren Körperchen hypertrophieren und eine Tendenz zur Umwandlung in kolloidbildendes Schilddrüsengewebe äußern. Nachdem von *A. Kohn* die morphologische Sonderstellung der Epithelkörperchen festgestellt wurde, hat *Gley* selbst seine ursprüngliche Auffassung fallen gelassen, insbesondere nachdem er sich in einer gemeinsam mit *Nicolas* angestellten Untersuchung überzeugt hatte, daß Beweise für eine Umänderung des histologischen Auf-

baues der Epithelkörperchen zu Schilddrüsengewebe nicht beizubringen waren.

Die vorangehend ausführlich erörterten entwicklungsgeschichtlichen Daten erklären wohl zur Genüge, daß heute die Mehrzahl der Forscher auf dem Standpunkt steht, daß die Epithelkörperchen und die Schilddrüse morphologisch ganz differente Organe darstellen. Nur *S. Vincent (u)* vertritt noch in neuester Zeit die Ansicht, daß zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen selbst im völlig entwickelten Zustande kein fundamentaler struktureller Unterschied besteht. Er beruft sich darauf, daß

Fig. 18.



Schilddrüse des Hundes 32 Tage nach Entfernung aller Epithelkörperchen nach *Halpenny* und *Thompson*. Vergrößerung 120 : 1.
c. = Kolloid, *e. interves.* = intervesikuläres Epithelgewebe, *ves.* = Follikel, *c. ves.* = Kolloidfollikel, *e. ves.* = Follikelepithel, *c. t.* = Stromagewebe.

Vincent und *Jolly* bei der mikroskopischen Untersuchung der in situ gelassenen Epithelkörperchen der Katze, nach Entfernung der Schilddrüse eine deutliche Umänderung ihrer Struktur konstatieren konnten.

Die Schüler von *Vincent, Halpenny* und *Thompson* haben auch beim Hunde 83 Tage nach Exstirpation der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörpern die äußeren Epithelkörper hypertrophiert und derart abgeändert angetroffen, daß sie von Schilddrüsengewebe kaum zu unterscheiden waren. In ihrer Abbildung (Fig. 17) sieht man neben einem aus soliden Zellsträngen bestehenden Epithelkörpergewebe zahlreiche unregelmäßige, mit einer einfachen Lage von Epithelzellen ausgekleidete Bläschen, zum Teil leer, zum

Teil mit Kolloid gefüllt. Das histologische Bild dieser Glandula parathyreoidea zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit jenem einer Schilddrüse, welche die Autoren 32 Tage nach einer totalen Parathyreoidektomie bei

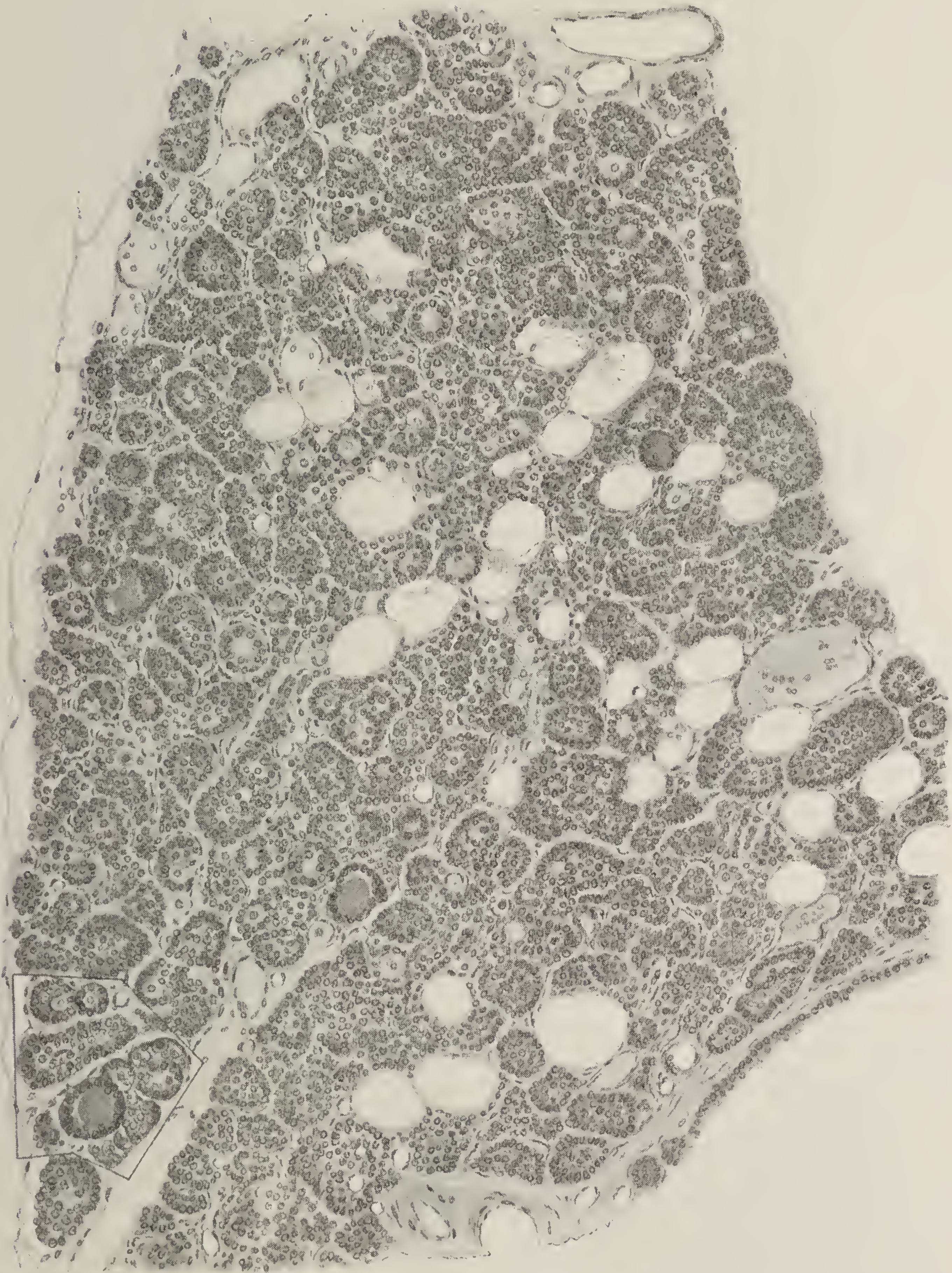


Fig. 19.

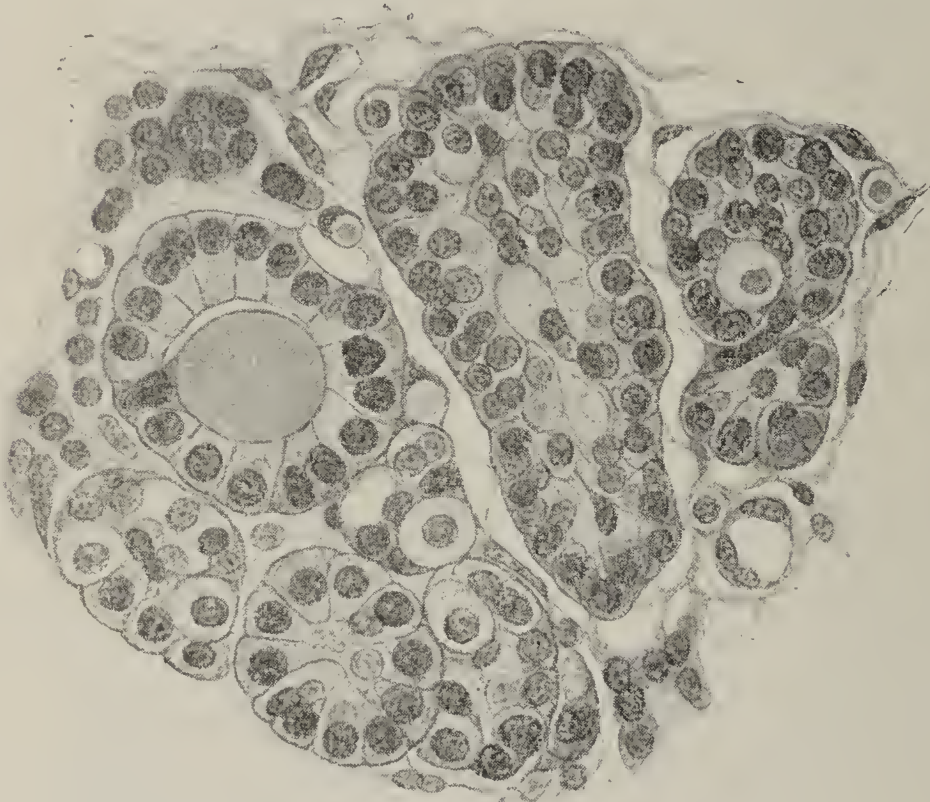
Epithelkörperchen des Menschen von einem Falle von Thyreoaplasie. Eigenes Präparat. Vergrößerung 160 : 1. Die in der linken Ecke umrandete Partie siehe Fig. 20.

einem Hunde vorfanden (Fig. 18). In dieser Schilddrüse sind unregelmäßig geformte Drüsenbläschen nebst einer Vermehrung des intravesikulären Gewebes zu sehen. Auffällig ist der klinische Verlauf dieses Versuches. Nach

Entfernung der letzten hypertrophierten Epithelkörper lebte das Tier noch 44 Tage, zeigte aber niemals Erscheinungen der Tetanie, sondern nur trophische Störungen, wie Haarausfall, Ekzeme und Idiotie. Dieses Tier hatte meines Erachtens wahrscheinlich akzessorische Epithelkörperchen.

Neuestens führt *Vincent* auch vergleichend morphologische Gründe für seine Auffassung an. Mrs. *Thompson* untersuchte in seinem Laboratorium die Schilddrüsen und Epithelkörperchen in allen Wirbeltierklassen und gelangte zu dem Schlusse, daß bei den niederen Wirbeltieren beide Organe getrennt und verschieden sind, getrennt und zu verschiedenen Zeiten sich entwickeln und niemals miteinander anatomisch oder physiologisch in nähere Beziehungen treten. Bei den Vögeln, noch mehr bei den Säugetieren sollen aber innige Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse bestehen. Hier sind die in der Schilddrüse interfollikulär gelegenen Zellmassen von Zellen der Epithelkörperchen nicht zu unterscheiden und es besteht vielfach nicht nur eine Gewebskontinuität, sondern es finden sich auch zahlreiche Übergänge und Zwischenformen. in besonderes Gewicht wird hierbei auf das Vorkommen von kolloidhaltigen Bläschen in den Epithelkörperchen gelegt. Die Schilddrüse und die Epithelkörperchen müssen nach dieser Ansicht wohl als Gewebe verschiedener embryologischer Abstammung angesehen werden, doch soll zwischen beiden Organen ein inniger anatomischer und physiologischer Zusammenhang bestehen.

Fig. 20.



Partie aus Fig. 19 bei der Vergrößerung 650 : 1.

Meines Erachtens liegt bei Anlegung eines strengeren kritischen Maßstabes an die hier angeführten Beweismomente kein hinreichender Grund vor, um die Auffassung einer morphologischen Sonderstellung der Epithelkörperchen zu verlassen.

Das gelegentliche Vorkommen drüsenähnlicher Hohlräume in den Epithelkörpern wurde von zahlreichen Autoren angegeben. Solche mit Epithel ausgekeidete Räume sind bald leer, bald mit einer homogenen Inhaltsmasse gefüllt, welche als Kolloid betrachtet wird. Die Fig. 19 und 20 zeigen ein menschliches Epithelkörperchen von einem Falle von Thyreoaplasie, in welchem mit zylindrischem Epithel ausgekleidete und mit

Fig. 21.



Akzessorisches Epithelkörperchen an der Aortenwurzel des Hundes nach der Thyreoidektomie stark hypertrophiert. Eigenes Präparat. Vergrößerung 48 : 1.

Kolloid gefüllte, den Schilddrüsenfollikeln völlig gleiche Bildungen an mehreren Stellen zu sehen sind.

In zahlreichen eigenen Präparaten finde ich fast immer eine durch Massenzunahme sich dokumentierende Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Entfernung der Schilddrüse mit den inneren Epithelkörperchen. Die Hypertrophie ist je nach der Versuchsdauer mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Eine deutliche Volumzunahme der in der Schilddrüse eingeschlossenen Epithelkörper nach Entfernung der äußeren konnte von vielen Untersuchern *(Walbaum, Erdheim, Pepere)* nicht wahrgenommen werden. Doch konnten *Haberfeld* und *Schilder* nachweisen, daß auch die inneren Epithelkörper des Kaninchens in ausgedehntem Maße vikariierend hypertrophieren, wenn man die äußeren, sowie die in der Thymus gelegenen akzessorischen Epithelkörperchen entfernt hat.

Fig. 22.



Akzessorisches Epithelkörperchen an der Aortenwurzel des Hundes. Eigenes Präparat. Vergrößerung 48 : 1.

Nach der Schilddrüsenexstirpation fand ich bei einem jungen wachsenden Hunde die intakt zurückgelassenen Epithelkörper nach einjährigem Überleben des Tieres sicher doppelt so groß als bei dem aus dem gleichen Wurfe stammenden Kontrolltiere. Auch etwaige akzessorische Epithelkörperchen zeigen nach der Thyreoidektomie eine Hypertrophie. Eine solche besonders hohen Grades fand ich in einem im Fett-

gewebe an der Aortenwurzel gelegenen Epithelkörperchen bei einem Hunde, welcher die Entfernung der Schilddrüse und eines Epithelkörpers etwas länger als drei Monate überlebt hatte (Fig. 21). Der Vergleich mit einem akzessorischen Epithelkörperchen von derselben Fundstätte bei einem normalen Tier ist besonders instruktiv (Fig. 22). Der schilddrüsenähnliche Bau ist in diesem Falle deutlicher im normalen, als im hypertrophen Epithelkörperchen zu sehen.

Fig. 23.



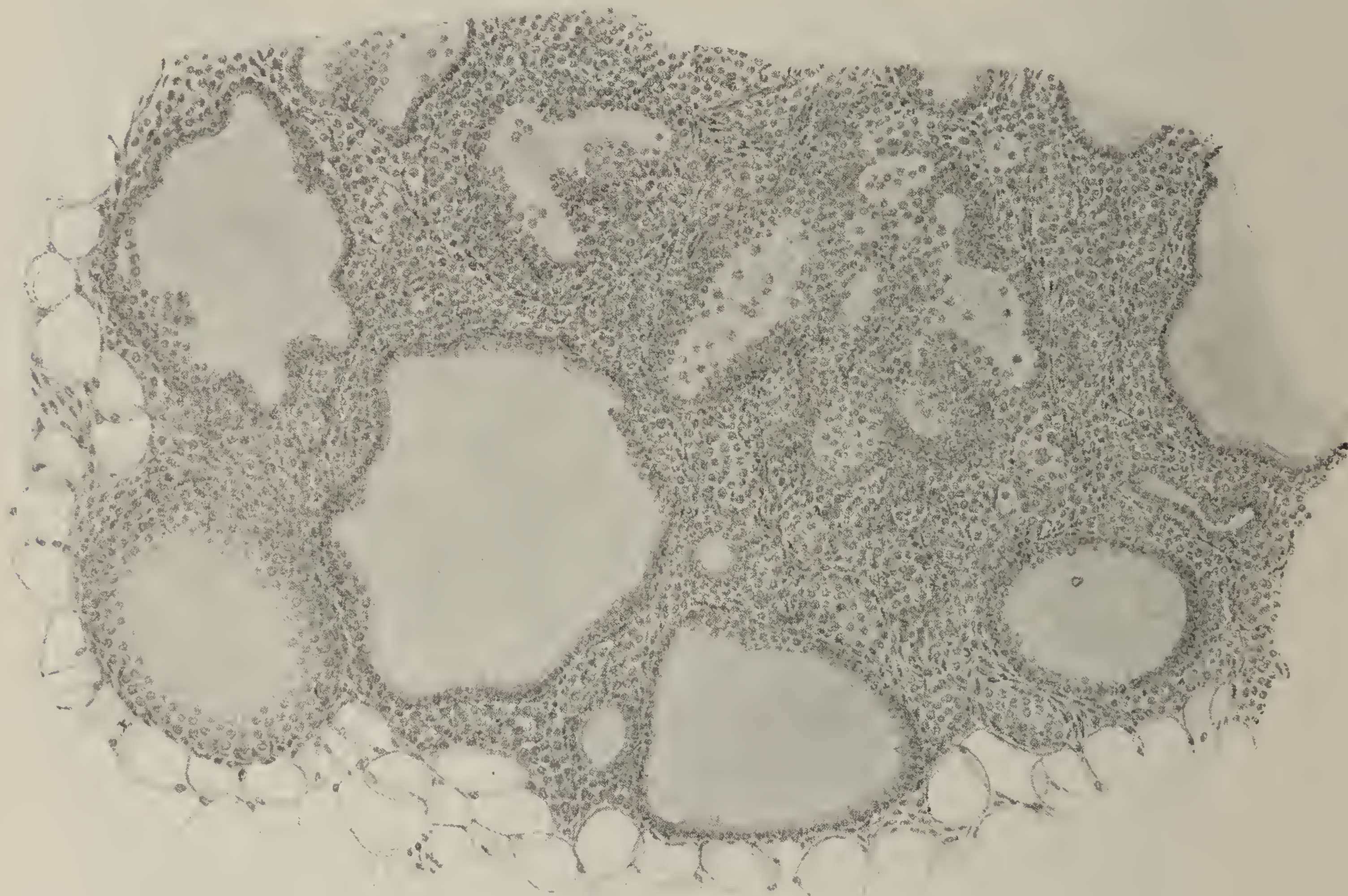
Akzessorische Schilddrüse an der Aortenwurzel des Hundes nach Parathyreoidektomie. Eigenes Präparat. Vergrößerung 27 : 1. Eine Partie bei stärkerer Vergrößerung siehe Fig. 24.

Die Hypertrophie der Epithelkörper ist keineswegs immer mit wesentlichen Abänderungen ihrer Struktur verbunden, wenn auch drüsenähnliche, mitunter mit Kolloid gefüllte Hohlräume im allgemeinen häufiger in hypertrophen, als in normalen Epithelkörperchen vorgefunden werden. Ob diese Kolloidbildung in den Epithelkörpern nach Wegfall der Schilddrüse als kompensatorischer Sekretionsvorgang zu betrachten ist, möge vorerst dahingestellt bleiben.

In diesem Sinne sprechen die von *Viguier (b)* neuestens erhobenen Befunde an den Epithelkörperchen der Eidechse nach der Schilddrüsenentfernung. *Edmunds (g)* hebt übrigens gegenüber *Vincent* und *Jolly* auch ausdrücklich hervor, daß in seinen Versuchen an Hunden die Parathyreoideae sich histologisch stets von Schilddrüsengewebe unterschieden und niemals eine strukturelle Umwandlung in Thyreoideagewebe erfahren haben.

Für die Beziehungen zwischen Epithelkörper und Schilddrüse sprechen ferner die wiederholt *(Edmunds, Lusena, Vassale* und *Generali, Halpenny* und *Thompson)* gemachten Beobachtungen einer Hypertrophie der Schild-

Fig. 24.



Partie aus der Fig. 23 bei der Vergrößerung 260 : 1.

drüse nach der Parathyreoidektomie. Die an solchen hypertrophischen Schilddrüsen wahrnehmbaren Gewebsveränderungen bestehen einerseits in der Neubildung von intravesikulärem Gewebe in Form solider Zellstränge und Unregelmäßigwerden der Drüsenfollikel und andererseits in einem Kolloidschwund nebst Vakuolisierung des Bläscheninhaltes. Fig. 23 zeigt eine akzessorische Schilddrüse des Hundes nach der Parathyreoidektomie. Die Veränderungen im Schilddrüsengewebe sieht man in Fig. 24 bei stärkerer Vergrößerung. Stellenweise machen die soliden Zellstränge den Eindruck von Epithelkörpergewebe.

Wie schwer aber die Deutung solcher Befunde ist, geht schon daraus hervor, daß man bei Durchmusterung vieler anscheinend normaler Schild-

drüsen analoge Bilder antreffen kann. Nach der Ansicht von *Vassale* würde die Gewebsneubildung auf eine Hyperfunktion, der Kolloidschwund auf die Sistierung der Tätigkeit der Schilddrüse hinweisen. Demnach würde derselbe Eingriff, die Entfernung der Epithelkörper, entgegengesetzte Folgezustände in der Schilddrüse erzeugen können.

Die angeführten Daten, erstens der günstige Einfluß der Schilddrüsenmedikation auf den Verlauf der parathyreopriven Tetanie, zweitens die sicher festgestellte Hypertrophie der äußeren Epithelkörper nach Exstirpation der Schilddrüse und drittens die von manchen Autoren konstatierte Hypertrophie der Schilddrüse nach Entfernung der Epithelkörperchen können als hinreichende Beweise für den funktionellen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen betrachtet werden. Sie geben allerdings keine klare und eindeutige Antwort auf die Frage, auf welche Art und Weise dieser Zusammenhang zustande kommt.

Unter Zugrundelegung der sonstigen allgemein-pathologischen Anschauungen könnte die Hypertrophie der einen Organgruppe nach Entfernung der anderen am ehesten als kompensatorische betrachtet und eine vikariierende Tätigkeit der Schilddrüse und Epithelkörperchen angenommen werden.

Merkwürdigerweise verwertet *Rudinger* (c) diese Daten als Stützen für die Vorstellung eines Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und Schilddrüse. *Rudinger* meint, daß die Hypertrophie der Epithelkörper nach Schilddrüsenexstirpation deshalb in Erscheinung tritt, weil ein antagonistisches Organ ausgefallen ist. „Wir hätten uns vorzustellen, daß unter normalen Verhältnissen die Funktion der einen Drüse durch die andere kontrolliert wird, und daß nach Störung dieser Beziehungen das zurückgebliebene Organ funktionell und später auch organisch hypertrophiert.“ Als weitere Argumente für den Bestand antagonistischer Beziehungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörper werden von *Rudinger* noch folgende herangezogen: *Moussu* und *Charrin* beobachteten nach der Verfütterung von Pferdeepithelkörperchen bei Myxödemkranken einen ungünstigen, bei einem Basedowkranken hingegen einen sehr günstigen Erfolg. Nach *Rudinger* wird die Überfunktion der Schilddrüse (Morbus Basedowii) durch Darreichung von Epithelkörperchen eingedämmt, die Unterfunktion (Myxödem) verstärkt. Weiters ist *Rudinger*, wie schon vor ihm *Walbaum*, geneigt, die günstige Wirkung des Möbiusserums und des Rodagens, eines aus der Milch thyreoidektomierter Ziegen gewonnenen Präparates, auf die Anwesenheit reichlicher Mengen Epithelkörpersekretes zurückzuführen. „Durch die Entfernung der Schilddrüse könnte sich die Funktion der Epithelkörperchen steigern und das Serum beziehungsweise die Milch Stoffe enthalten, die stärker als das normale Serum geeignet wären, der Schilddrüsenfunktion entgegenzuarbeiten.“ Endlich führt *Rudinger* als Stützen für die Annahme eines Antagonismus noch die Unter-

suchungen von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* über die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion an. In bezug auf den letzten Punkt soll hier nur angeführt werden, daß diese Autoren eine auffällige Differenz in dem Verhalten der Hunde dem Adrenalin gegenüber feststellen konnten, je nachdem die Tiere thyreoidektomiert oder thyreoparathyreoidektomiert waren. Nach Entfernung der Schilddrüse trat auf subkutane oder intraperitoneale Injektion von Adrenalin die beim normalen Tiere stets einsetzende Glykosurie nicht ein. Auch die nach intravenöser Injektion von Adrenalin de norma eintretende Blutdrucksteigerung war beim schilddrüsenlosen Tier geringer und erst nach Ausschaltung der Vagi durch Atropin zeigte sich der typische rapide Blutdruckanstieg. Hingegen trat bei derselben Versuchsanordnung am tetanischen Tier — nach Entfernung der Schilddrüse und der Epithelkörperchen — die glykosurische und blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins wieder in Erscheinung. Aus diesen Beobachtungen folgern die Autoren, daß das Schilddrüsensekret den Sympathicus erregt, das Epithelkörpersekret denselben Nerven hemmt. Unter normalen Verhältnissen sind Erregungen und Hemmungen infolge der zweckmäßigen Funktion der beiden Organe so eingestellt, daß ein Schwanken um die Gleichgewichtslage nur in engen Grenzen möglich ist. Durch den Ausfall der Schilddrüse wird der Erregungszustand des Sympathicus herabgesetzt, denn es fehlt nicht nur das erregende Agens, sondern es gelangen auch die von den erhaltenen Epithelkörpern ausgehenden Hemmungen zur Wirksamkeit. Fallen die Epithelkörper aus, dann ist durch Wegfall der Hemmungen ein Übererregungszustand des Sympathicus zu erwarten.

Neuestens führen *Falta* und *Kahn* für das Vorhandensein einer Übererregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen nach Epithelkörperexstirpation einen interessanten Versuch an. Einem Hunde wurden beide linken Epithelkörperchen und rechts die Thyreoidea mit beiden Epithelkörperchen exstirpiert. Nach zwei Tagen wurde Adrenalinlösung in steigenden Dosen in die Vene infundiert. Während bei normalen Hunden mit steigender Dosis allmählich eine dauernde Drucksteigerung eintritt, war bei diesem tetanischen Hunde nach der 10 Minuten dauernden Infusion von 20 *cm*³ einer 1°/₀igen Lösung des käuflichen Adrenalins (0·02 *mg* Adrenalin) ein deutlicher Abfall des Blutdruckes eingetreten, welcher mit der Sistierung der Adrenalinzufuhr wieder verschwand. Bei einer doppelt so starken Konzentration der Adrenalinlösung trat ebenfalls ein dauernder, aber geringerer Abfall ein und erst auf die dreifache Adrenalinmenge folgte nach einem vorübergehenden Abfall ein dauernder Anstieg des Druckes. Die primäre vasodilatierende Wirkung des Adrenalins weist hier auf eine erhöhte Erregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen hin.

Die von *Rudinger* für die Vorstellung eines Antagonismus zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen vorgebrachten Argumente sind für die Begründung einer solchen Hypothese kaum hinreichend. Die aus-

der Adrenalinwirkung deduzierten Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse einerseits und Epithelkörpern, Pankreas und dem chromaffinen System andererseits werden wir in einem späteren Abschnitte näher erörtern.[1])

Über den wichtigsten Stützpunkt der Antagonismuslehre, die gegenseitige Hypertrophie von Schilddrüse und Epithelkörper nach Entfernung des einen Organes betreffend, wäre folgendes zu bemerken: Die Hypertrophie eines Organes nach Wegfall seines Antagonisten ist eine Annahme, welche erst dann genügend fundiert erscheint, wenn gezeigt wird, auf welche Weise ein Organ zur funktionellen Mehrleistung, die ja stets die Grundlage einer anatomischen Hypertrophie bildet, angeregt wird, wenn ein zweites Organ in Wegfall gekommen ist, dessen normale Funktion eine dem ersteren gegenüber antagonistische war. Eine korrelative Hypertrophie antagonistischer Organe ist bisher unbewiesen und auch nicht leicht verständlich.

Die aus der Beobachtung von *Moussu* und *Charrin*, sowie aus der günstigen Wirkung des Möbiusserums erschlossene Stütze der *Rudinger*schen Hypothese besitzt aber kaum eine größere Beweiskraft, wenn man berücksichtigt, was *Rudinger* selbst auch hervorhebt, daß bei den bekannt großen Intensitätsschwankungen im Verlaufe des Morbus Basedowii die Beurteilung von heilsamen Wirkungen einer therapeutischen Maßnahme bei dieser Krankheit mit den größten Schwierigkeiten verbunden ist. Daß endlich auch die von *Vassale* und *Generali* angegebenen Unterschiede im Krankheitsbilde der Tetanie bei erhaltener oder mitentfernter Schilddrüse nicht weiter verwertbar sind, haben wir bereits erörtert.

Die Hypothese eines funktionellen Antagonismus zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen findet in den bisher vorliegenden Erfahrungen keine genügende Stütze.

Viel eher könnte noch an eine gleichsinnige funktionelle Leistung beider Organe gedacht werden und hierfür die Hypertrophie sowie die Kolloidsekretion in den Epithelkörperchen als kompensatorischer Vorgang herangezogen werden. In diesem Sinne spricht auch der von Mrs. *Thompson* erhobene Befund, daß die Hypophyse nicht nur nach Exstirpation der Schilddrüse, sondern auch nach alleiniger Entfernung der Epithelkörperchen hypertrophiert. Die histologisch nachweisbaren Veränderungen, nämlich eine starke Kolloidanhäufung in der Pars intermedia der Hypophyse, sind in beiden Fällen identisch. *Thompson* sowie *Vincent* sind geneigt, die Schilddrüse, die Epithelkörperchen und die Pars intermedia der Hyphophyse als einen funktionell zusammengehörigen Apparat anzusehen.

---

[1]) Neuestens verwertet *Guleke* seine Versuche, in welchen die Symptome der akuten parathyreopriven Tetanie durch Exstirpation der Nebennieren zum Verschwinden gebracht wurden, gleichfalls im Sinne eines Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und Nebennieren.

Glandula thyreoidea.

Exstirpationsversuche an Tieren.

Die funktionelle Bedeutung der Schilddrüse erhellt am klarsten aus jenen Folgeerscheinungen, welche nach operativer Entfernung des Organes wahrzunehmen sind. Wie aus dem Vorangehenden zur Genüge hervorgeht, sind allerdings Exstirpationsversuche aus der Zeit vor der Erkenntnis der Bedeutung der Epithelkörperchen nur insoferne verwertbar, als an Tieren operiert wurde, bei welchen die Exstirpation der Schilddrüse nicht notwendigerweise mit einer Mitentfernung der mit ihr topographisch eng verbundenen Epithelkörperchen einhergeht. Von den älteren Versuchen kommen demnach fast ausschließlich solche an Herbivoren in Betracht.

Im Interesse der Klarstellung der Pathogenese mancher Folgesymptome, die sowohl dem Wegfalle der Schilddrüse selbst, als auch der Glandulae parathyreoideae zugeschrieben werden, sind am besten nur Versuche aus neuerer Zeit, in welchen die letzteren absichtlich geschont wurden, heranzuziehen.

Um die Folgen des Ausfalles der Schilddrüsentätigkeit erkennen und richtig bewerten zu können, muß stets berücksichtigt werden, daß akzessorische Schilddrüsen, welche vom Hauptorgan räumlich entfernt gelegen sind, ein keineswegs seltenes Vorkommnis bilden. Manche Tiere, insbesondere Hunde, denen die Schilddrüse am Halse entfernt wurde, sind deswegen nicht immer schilddrüsenlos. Sie zeigen dementsprechend nur ganz vorübergehend Ausfallserscheinungen oder lassen sogar solche vollkommen vermissen.

Die Folgen des Ausfalles der Schilddrüsentätigkeit sind einigermaßen differente bei jungen, noch im Wachstum befindlichen und bei älteren, erwachsenen Individuen. Diese Differenzen betreffen aber nicht das Wesen der durch den Schilddrüsenausfall, der sog. **Athyreosis,** bedingten Alterationen, welche sich stets auf den gesamten Stoffwechsel erstrecken, sondern sind nur darin begründet, daß beim jugendlichen Individuum die Stoffwechselstörungen in den Abänderungen des Wachstums besonders auffällig in Erscheinung treten.

Bei jugendlichen Kaninchen fand *Hofmeister* (1892) *(a)* nach Exstirpation der Schilddrüse mit Erhaltung der äußeren Epithelkörper ein Zurückbleiben im Wachstum und die Entwicklung eines chronisch kachektischen Zustandes.

Bei näherer Untersuchung zeigte es sich, daß die Wachstumshemmung in einer auffallenden Verzögerung der Ossifikation, sowohl der Epiphysenknorpel, als auch der Synchondrosen ihre Ursache hatte. Die größten Unterschiede gegenüber der Norm zeigten die langen Röhrenknochen, das Becken und die Wirbelsäule, weniger der Schädel. Das Längenwachstum der langen Röhrenknochen blieb mindestens um ein Drittel zurück. Die mikroskopische Untersuchung der Epiphysenlinie dieser im Wachstum zurückgebliebenen

Knochen ergab eine spezifische Degeneration: Verminderung der normalen Zellwucherung, verbunden mit blasiger Auftreibung der Knorpelhöhlen und Schrumpfung, selbst teilweisen Untergang der Zellen.

Fig. 25.



6monatliches Schaf, dem am 10. Lebenstage die Schilddrüse entfernt wurde. Nach *v. Eiselsberg*.

Bei der Untersuchung der inneren Organe dieser Tiere konnte *Hofmeister (b, c)* zunächst die bereits von *Rogowitsch* bei erwachsenen Kaninchen festgestellte Vergrößerung der Hypophyse in ihrem drüsigen Anteile und das Auftreten von großen Vakuolen im Protoplasma der vergrößerten Hauptzellen konstatieren. Eine ähnliche Vakuolisierung und degenerative Veränderungen fanden sich in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Besonders bemerkenswert war der Befund an den Genitalorganen. An den Ovarien ist konstant nebst degenerativen Veränderungen eine verfrühte Reifung zahlreicher Follikel wahrzunehmen. *Jeandelize* fand später bei männlichen Tieren eine Minderentwicklung der Hoden. Die Thymus war im Gewicht gegenüber den Kontrolltieren vermindert. Auch *Gley (v)* fand in einzelnen Fällen Atrophie der Thymus, in anderen eine Verminderung der Involution dieses Organs, so daß es größer und schwerer war als bei Kaninchen desselben Alters und Gewichtes. *Jeandelize, Lucien* und *Parisot (d)* fanden bei

Fig. 26.



Kontrolltier zu dem in Fig. 25 abgebildeten Schafe. Nach *v. Eiselsberg*.

jungen Kaninchen nach der Thyreoidektomie konstant eine Verminderung des absoluten und relativen Thymusgewichtes gegenüber den Kontrolltieren. *Pigache* und *Worms (a)* beschreiben bei zwei Kaninchen nach der Thyreoparathyreoidektomie die Zeichen der akzidentellen Involution der Thymus. Wenn *Boccia* diese Veränderungen nicht wieder finden konnte, so liegt das daran, daß seine Tiere sehr bald (5 bis 14 Tage) nach der Operation bereits getötet wurden.

v. Eiselsberg (d, g) beobachtete bei Schafen, die als zehn Tage alte Lämmer thyreoidektomiert wurden, ein starkes Zurückgebliebensein des Wachstums und eine Veränderung im psychischen Verhalten, das entschieden an die apathische Idiotie eines Kretins erinnerte (Fig. 25 und 26). Bei der Sektion ergab sich neben einer hochgradigen Wachstumsstörung des Knochensystems als besonders auffälliger Befund ein schwerer atheromatöser Prozeß in der Aorta (Fig. 27). Die Intima war mit weißen, sehr derben glatten Plaques bedeckt, welche bei der mikroskopi-

Fig. 27.



Atheromatöse Aorta des thyreoidektomierten Schafes. Nach *v. Eiselsberg*.

schen Untersuchung Verkalkungen ohne Verfettung aufwiesen. Die Hoden waren sehr klein.

Bei Ziegen, welche im Alter von 3 Wochen operiert wurden, konnte *v. Eiselsberg* schon nach einem Monate eine Wachstumshemmung gegenüber dem Kontrolltier wahrnehmen. Nach 4 Monaten post operationem war das Kontrolltier doppelt so schwer wie die operierten (Fig. 28). Auffällig war neben der Verkürzung der Extremitäten auch die starke Verkürzung des Vorderkopfes, während der Hinterkopf aufgetrieben erschien. Bemerkenswert waren die Veränderungen im Haarwuchse. Während die thyreoidektomierten Schafe auffallend schlecht entwickeltes Vlies hatten, ebenso wie die jungen schilddrüsenlosen Kaninchen eine schlechte Haarentwicklung zeigen, bestand bei den Ziegen eine starke Vermehrung des Haarwuchses und die langen Haare ließen sich mit der Hand leicht büschelweise ausziehen. Hingegen war die Verkümmerung des Hornes bei Schafen und Ziegen gleich intensiv. Daneben bestand meteoristische Auftreibung des Unterleibes, Herabsetzung der Körpertemperatur und Entwicklungshemmung der Keimdrüsen. Die

Atheromatose der Aorta und die Apathie waren auch bei Ziegen deutlich ausgeprägt. *Pick* und *Pineles (c)* fanden bei zwei, im Alter von 6 bis 10 Wochen thyreoidektomierten Ziegen (in einem Falle trotz der Behandlung mit Jodothyrin) schwere sklerotische Veränderungen an der Aorta und eine Vergrößerung der Nebennieren.

Bei einem im Alter von 4 Wochen thyreoidektomierten Schwein fand *v. Eiselsberg* die Wachstumshemmung deutlich ausgesprochen, doch fehlte hier die apathische Idiotie vollkommen; das Tier war ebenso lebhaft wie andere.

Fig. 28.



Rechts: 4 Monate alte Ziege, welcher am 21. Lebenstage die Schilddrüse total entfernt wurde. Links: Kontrolltier aus demselben Wurfe. Nach *v. Eiselsberg.*

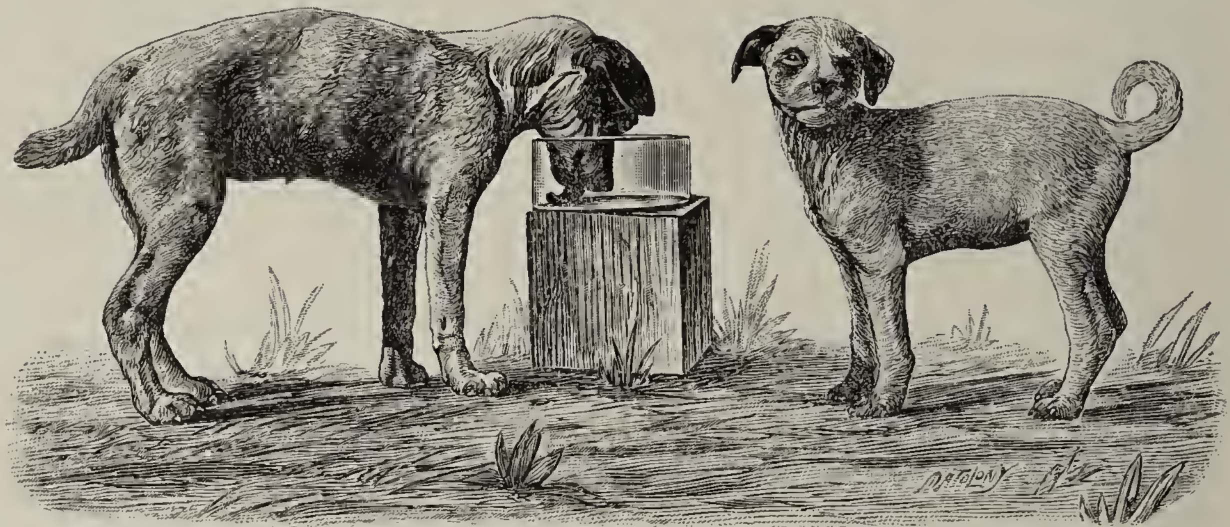
Moussu (a, b) sah bei im Alter von einigen Wochen operierten Schweinen schon nach wenigen Wochen ein dem Myxödem ähnliches Bild: Auftreibung des Abdomens, Bildung von infiltrierten Hautfalten, kahle Hautstellen, andere wieder mit auffallend langen und dicken Borsten, daneben Zurückgebliebensein im Wachstum.

Die Wachstumshemmung, die mangelhafte Tätigkeit der Keimdrüsen. sowie den psychischen Torpor nach der Totalexstirpation der Schilddrüse kann man sehr deutlich auch bei Hühnern wahrnehmen. *Lanz (g)* fand, daß thyreoprive Hühner nur sehr wenige, abnorm kleine und mit papierdünner Schale versehene Eier legen. Durch Verfütterung von Schilddrüse läßt sich eine vermehrte Eiablage erzielen.

Bei jenen Tierarten, wo die Glandulae parathyreoideae in inniger anatomischer Verbindung mit der Schilddrüse stehen, so daß bei der Exstirpation der letzteren die Epithelkörperchen stets mitentfernt werden, waren, solange die totale Thyreoparathyreoidektomie ausgeführt wurde, stets nur die akuten Ausfallerscheinungen bekannt. Man hielt die schwere tödliche Tetanie für die Folge des Schilddrüsenausfalles bei karnivoren Tieren. Nachdem der Beweis der parathyreopriven Genese der Tetanie erbracht war, ging ich *(g, i)* daran, auch bei Hunden jenes Krankheitsbild hervorzurufen, welches bei Herbivoren als Folge der reinen Schilddrüsenentfernung bekannt war, in erster Linie die bei jugendlichen Tieren wahrnehmbare Wachstumshemmung.

Wenn man bei jungen Hunden im Alter von 3—5 Wochen die Schilddrüse exstirpiert und dabei sorgfältig auf die Erhaltung der Epithelkörper achtet so daß die postoperative Tetanie ausbleibt, gelingt es, die Tiere monate- und jahrelang am Leben zu erhalten. Schon nach zirka zwei Monaten zeigen die operierten Hündchen erhebliche Größenunterschiede gegenüber einem

Fig. 29.



Hundegeschwisterpaar im Alter von 5 Monaten. Dem rechts stehenden Tiere wurde im Alter von 4 Monaten die Schilddrüse total exstirpiert. Momentphotographie. Eigenversuch.

Kontrolltier aus demselben Wurfe (Fig. 29 und 30). Nach 6 Monaten ist diese Differenz so groß, daß das Kontrolltier das Zwei- bis Dreifache des Körpergewichtes aufweist.

Fig. 30.



Dieselben Tiere wie in Fig. 29 von vorne.

Fig. 31.



Hundegeschwisterpaar im Alter von 4 Monaten. Dem Tiere rechts wurde im Alter von 3 Wochen die Schilddrüse entfernt. Momentphotographie. Eigenversuch.

Wesentliche Unterschiede bestehen weiters im Gesamthabitus der Tiere schon bald nach der Operation (Fig. 31), die später noch deutlicher ausgesprochen sind (Fig. 32—34). Die operierten Tiere sind im ganzen viel kleiner, haben zarte, kurze Beine und einen kugelig geformten Schädel mit vorspringender Stirne von infantilem Charakter. Der Bauch erscheint offenbar infolge des räumlichen Mißverhältnisses zwischen Baucheingeweiden und Skelett stark

aufgetrieben; zuweilen besteht eine eigentümliche Verkrümmung des Brustbeines. Eine besonders auffällige Differenz dieser Hunde gegenüber den thyreopriven Schafen und Ziegen ist das Fehlen der Apathie und der Verminderung der Intelligenz bei Hunden, während die Schafe und Ziegen *v. Eiselsberg*s eine Verblödung aufwiesen. Das Fehlen der Intelligenzabnahme bei thyreopriven Hunden ist um so auffallender, als ja das Vorkommen von spontanem Kretinismus bei Hunden sichergestellt ist *(v. Wagner).* Die anatomische Untersuchung des Knochensystems ergibt einen weiteren Unterschied, indem alle Knochen, insbesonders auch die langen Röhrenknochen bei den Hunden auffallend zart sind, im Gegensatz zu den ihrer Schilddrüsen beraubten Herbivoren, welche kurze, dicke und plumpe Knochen haben. Die schon in vivo wahrnehmbare eigenar-



Fig. 32.

Dieselben Hunde wie in Fig. 31 im Alter von einem Jahre; operiertes Tier links.

tige Konfiguration des Schädels zeigt sich besonders deutlich am Skelett (Fig. 35 u. 36). Der Schädel ist nicht nur viel kleiner, sondern auffallend rund; das Stirnbein ist vorgewölbt, die Nasenwurzel eingezogen. Die Zähne sind mangelhaft entwickelt.



Fig. 33.

Dieselben Hunde wie in Fig. 32; operiertes Tier rechts.

Die Sektion meiner thyreopriven Zwerghunde ergab weiterhin als konstante Befunde die Persistenz einer auffällig großen Thymus bis ins 2.—3. Lebensjahr, wo sonst nur geringe Reste des Organes angetroffen werden, eine deutliche Hypertrophie der Hypophyse mit Vermehrung des Kolloids, eine geringe Hypertrophie der Nebennieren in ihrem Rindenanteile und eine besonders auffällige Hypoplasie der Keimdrüsen. In einem Falle konnte ich eine stark hypertrophische akzessorische Schilddrüse im Fettgewebe an der Aorta nachweisen. Die Haut zeigte weder klinisch noch histologisch an das Myxödem erinnernde Veränderungen. Ähnliche Befunde beschreiben in letzter Zeit *Massaglia (c)* bei Hunden und *Parhon* und *Goldstein (c)* bei Katzen.

Die Hemmung des Knochenwachstums und der Genitalentwicklung ist eine typische und konstante Folge des Wegfalles der Schilddrüsentätigkeit auch bei jugendlichen Karnivoren.

Die Veränderungen, welche man an älteren Tieren nach der reinen Schilddrüsenexstirpation zu sehen bekommt, sind im allgemeinen viel weniger deutlich. Hier beschränken sich die Ausfallserscheinungen hauptsächlich auf Veränderungen des Stoffwechsels und manifestieren sich klinisch in einer Verminderung der Freßlust, trägen Verdauungstätigkeit und endlich in einer zunehmenden Abmagerung, der **Kachexia thyreopriva.**



Fig. 34.

Dieselben Hunde wie in Fig. 32; operiertes Tier links.

Abnahme der Intelligenz kann zumeist nicht konstatiert werden. In der Unlust zur aktiven Tätigkeit und in der Trägheit der vollführten Bewegungen kann man Zeichen der Apathie erblicken. Trophische Störungen von Seite der Haut sind sehr häufig. Sie bestehen in einem auffällig verstärkten Haarausfall, Trockenheit der Epidermis und in mehr oder weniger ausgebreiteten Ekzemen. Von verschiedenen Seiten ist auch eine myxödematöse Schwellung des subkutanen Zellgewebes und Idiotie beim Affen

(Horsley)(a), beim Schwein, Ziege und Schaf *(Moussu)* und bei der Katze *(v. Wagner)(a)* beschrieben worden. Das Auftreten von myxödematösen Haut-

Fig. 35.



Schädel des thyreopriven Zwerghundes der Fig. 31—34. Photogramm.

veränderungen nach der Thyreoidektomie konnte ich bisher bei keiner Tierart wahrnehmen. Nur Katzen zeigen einige Zeit nach der reinen

Fig. 36.



Schädel des Kontrolltieres. Photogramm bei derselben Vergrößerung wie Fig. 35.

Schilddrüsenexstirpation ohne Tetaniesymptome nicht selten ein auffallend gedunsenes Gesicht und machen einen schläfrigen, an das Myxödem er-

innernden Eindruck (Fig. 37). Auch *Halpenny* und *Gunn* sahen bei Affen niemals Myxödemsymptome. *Gley (j)* berichtet neuestens über eine Anzahl von Kaninchen und einen jungen Hund, welche nach der Thyreoparathyreoidektomie einen persistenten Exophthalmus zeigten.

Bemerkenswert sind die morphologischen Veränderungen im Blute. Man sieht eine fortschreitend erheblichere Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, gleichzeitig eine zunehmende Leukozytose, bei welcher die mononukleären und eosinophilen Zellen besonders vermehrt sind *(Falta* und *Berterelli)*.

Nach *Marbé* bedingt die Entfernung der Schilddrüsen eine Abnahme der phagozytären Eigenschaften und des opsonischen Index des Blutes.

Fig. 37.



Katzen aus demselben Wurf. Rechts: Schilddrüsenloses, links Kontrolltier. Eigenversuch.

Die Veränderungen im physikalischen Verhalten und in der chemischen Zusammensetzung des Blutes nach Exstirpation der Schilddrüse, beziehungsweise des ganzen Schilddrüsenapparates sind schon früher wiederholt untersucht worden. In neuerer Zeit gibt *E. Gardella* an, daß nach der Thyreoparathyreoidektomie die Viskosität des Blutes in mäßigem Grade zunimmt, die elektrische Leitfähigkeit nur eine geringe Tendenz zur Verminderung aufweist, die Gerinnung aber in bemerkenswerter Weise verlangsamt ist. Sehr genaue Untersuchungen liegen in neuester Zeit von *Albertoni* vor. Er fand, daß nach der Thyreoparathyreoidektomie die Blutmenge etwa in der gleichen Weise abnimmt, wie bei nicht operierten hungernden Kontrolltieren. Die Menge des Fibrins, das durch Schlagen des aufgefangenen Blutes mit Glasperlen gewonnen war, wies aber bei

den operierten Tieren eine erhebliche Zunahme auf. Sie betrug im Mittel 4·69%, während Hungertiere eine solche von 1·57% und die normalen Tiere 2·51% zeigten. Auch die durch Koagulation bei Essigsäurezusatz gewonnenen Eiweißkörper des Blutserums scheinen eine geringfügige Vermehrung aufzuweisen.

Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Blutgerinnung sind nach *Kottmann (d)* in erster Reihe an klinischem Material eingehend studiert worden. Seine Befunde werden später noch erwähnt werden. Hier sei nur bemerkt, daß er nach der Thyreoparathyreoidektomie bei Hunden eine beträchtliche Verzögerung des Gerinnungsverlaufes, dann aber eine auffällig starke Koagulabildung konstatieren konnte. Er bezieht die verlangsamte Gerinnung auf den Funktionsausfall der Epithelkörperchen und bringt die Stärke der Koagula mit den Folgen der Thyreoidektomie in Zusammenhang. Nach *Kottmann (g)* wird die Autolyse in der überlebenden Leber durch den Zusatz von Myxödemserum abnorm verlangsamt. Über die Wirkung des Serums tyreoidektomierter Tiere liegen in dieser Richtung noch keine Untersuchungen vor. Nicht so sehr der Entfernung der Schilddrüse, wie dem Wegfall der Epithelkörperchen sind wohl die von *Medwedew* gefundenen und bereits früher erwähnten Unterschiede in den Desamidierungsvorgängen im Blute von schilddrüsenlosen Tieren gegenüber normalen zuzuschreiben.

Einen sehr auffälligen Einfluß übt der Schilddrüsenmangel auf die Heilungsvorgänge im Organismus aus. *Bayon (a)* hat bereits im Jahre 1899 darauf hingewiesen, daß bei thyreoidektomierten Kaninchen Knochenfrakturen nur sehr langsam heilen, es tritt zwar eine Kallusbildung ein, die Verknöcherung bleibt jedoch aus. An Hand einer größeren Reihe von Versuchstieren gelangte *Steinlin* in bezug auf den Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen zu dem Resultate, daß eine Verzögerung der Entwicklung und Rückbildung des Kallus, sowie auch der Ausbildung des definitiven Knochens vorliegt. Die Verzögerung der Kallusentwicklung markiert sich besonders noch durch eine Verlängerung des knorpeligen Stadiums des Kallus. Die Masse des Kallus ist beim thyreopriven Tier im Stadium des Kalluswachstums kleiner als beim normalen, dagegen im Stadium der Kallusrückbildung größer. Die Frakturenheilung ist nicht aufgehoben, nur beeinträchtigt. Schließlich verheilen die Frakturen der thyreopriven Tiere doch. Die Fütterung von thyreoidektomierten Kaninchen mit Schilddrüsenpräparaten bewirkt eine Beschleunigung des Heilungsprozesses, doch kann sie die Wirkung der Schilddrüse in der Frakturheilung nur teilweise ersetzen.

In neuester Zeit wurde der Einfluß der Schilddrüsenexstirpation auf die Degeneration und Regeneration der peripheren Nerven eingehend studiert. *Marinesco* und *Minea* beobachteten nach der Entfernung der Schilddrüse bei Hunden und Katzen, daß im durchschnittenen Nervus ischiadicus die Degeneration stark verlangsamt und

die Regeneration fast vollständig verhindert ist. *Walter (a)* konnte feststellen, daß bei Kaninchen die Thyreoidektomie mit Hinterlassung der äußeren Epithelkörperchen eine starke Verlangsamung der Nervendegeneration und ein fast völliges Sistieren der Regeneration zur Folge hat. Während beim normalen Tier die Regeneration des durchschnittenen oder komprimierten Nervus auricularis ungefähr 24—48 Stunden nach dem Trauma beginnt, indem die zentralen Nervenstümpfe kolbige Verdickungen bilden, peripher auswachsen und die Kompressionsstelle schon in wenigen Tagen von zahlreichen jungen Nervenfasern durchzogen ist, sah er beim schilddrüsenlosen Kaninchen selbst nach längerer Zeit die Kompressionsstelle noch frei von regenerierten Achsenzylindern und an Stelle der normal einsetzenden Regenerationserscheinungen lange Zeit hindurch nur regressive Prozesse im Zentralnervenstumpf. Erst nach 57 Tagen waren die allerersten Anfänge der Regeneration erkennbar. Es genügen bereits relativ kleine Stückchen restierenden Schilddrüsengewebes, um diese Hemmungserscheinungen zu verhindern, so daß *Walter* in dem Verhalten der De- und Regeneration des peripheren Nerven eine feine biologische Reaktion für die Schilddrüsenfunktion erblickt. In einer weiteren Arbeit *(b)* zeigt derselbe Autor, daß bei Tritonen nach der Exstirpation der Schilddrüse eine starke Verlangsamung des Regenerationsvermögens abgetrennter Extremitäten, Hemmungsmißbildungen in Form von Oligo- und Syndaktylie auftreten. Außerdem konnte er noch eine typische Entwicklungsanomalie beobachten, die darin besteht, daß die Zehen nicht endständig aus der Regenerationsknospe hervorwachsen, sondern sich aus einer, dem Dorsum fest aufliegenden und vollkommen mit ihr verwachsenen Platte differenzieren, sich erst später von ihrer Unterlage loslösen und dann allmählich in die Strecklage übergehen. Für die mangelhafte Regeneration machte *Marinesco* die thyreoprive Stoffwechselstörung verantwortlich. Nachdem die Wirkung der Thyreoidektomie auf die Regenerationsprozesse sofort einsetzt, noch ehe die thyreoprive Kachexie entwickelt ist und andererseits bei Bestehen der Kachexie durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz wieder das normale Regenerationsvermögen sofort hergestellt wird, ist *Walter* der Ansicht, daß der Schilddrüsenverlust eine Unterfunktion des Nervensystems nach sich zieht, daß der Einfluß der Schilddrüse auf das Nervensystem ein spezifischer ist.

Die typische und nach meinen Erfahrungen konstante Folge des Schilddrüsenausfalles bei erwachsenen Tieren bildet eine fortschreitende Abmagerung, die unter den Erscheinungen der schwersten Kachexie zum Tode führt. Sie wird nur in jenen nicht allzu seltenen Fällen vermißt, wo akzessorische Schilddrüsen vorhanden sind und durch ihre Hypertrophie den Funktionsausfall des Hauptorganes mehr oder minder vollkommen decken. Bei Hunden sind solche akzessorische Schilddrüsen ein ziemlich häufiges Vorkommnis. Man kann darauf rechnen, von 5 Fällen einmal ein akzessorisches Schilddrüsenstück anzutreffen; seltener sieht man solche bei Katzen.

Bei Katzen beginnt die Abmagerung schon nach wenigen Tagen, wenn die Nahrungsaufnahme noch kaum eingeschränkt ist. Später zeigen die Tiere stark verminderte Freßlust und nehmen nur Milch als einzige Nahrung auf, so daß sie im Verlaufe von einigen Wochen extreme Grade der Abmagerung erreichen.

Bei Hunden beginnt die Gewichtsabnahme erst viel später und schreitet nur langsam fort, so daß diese Tiere Monate, ja sogar 1—2 Jahre lang ohne Schilddrüse leben können. Sie bieten allerdings dann ein trauriges Bild hochgradiger Abmagerung und trophischer Störungen der Haut dar. Der Exitus thyreopriver Tiere wird am häufigsten durch akzidentelle Infektionskrankheiten herbeigeführt.

Der Sektionsbefund bietet ein charakteristisches Merkmal, das ist die Vergrößerung der Hypophyse, welche entsprechend der Lebensdauer verschiedene Grade erreicht. Bei Tieren, welche die Schilddrüsenentfernung lange Zeit überlebt haben, findet man nicht selten Hypophysen von der zwei- bis dreifachen Größe der normalen.

Die Veränderungen, welche die Hypophyse nach der Thyreoidektomie erleidet, sind von *Rogowitsch (c)* (1888) zum erstenmal erkannt worden. An Kaninchen und Hunden fand er schon 8—14 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation eine Vergrößerung der Hypophyse, welche sich histologisch durch die Volumzunahme des Zellprotoplasmas und Auseinanderrücken der Kerne, Vermehrung von Vakuolen im Zellleibe und durch eine Zunahme des Kolloids dokumentierte. Daneben bestand eine starke Erweiterung der Blutgefäße und auffallender Blutreichtum des Organes. Die späteren Untersucher *(Stieda, Tizzoni* und *Centanni, Hofmeister, Gley, Leonhardt, Pisenti* und *Viola, Alquier, Lusena, Thaon, Torri, Lucien* und *Parisot)* konnten den gleichen Befund an der Hypophyse erheben. Nur *Katzenstein* und *Traina* haben die Hypophysenhypertrophie nach der Thyreoidektomie vermißt, offenbar weil ihre Tiere zu früh zur Sektion gelangt sind. *Cimoroni (a)* gibt an, daß die Hypertrophie des Hirnanhanges nicht auf die Entfernung der Epithelkörperchen, sondern auf jene der Schilddrüse zu beziehen sei, während neuerdings *Halpenny* und *Thompson* nach der Exstirpation der Epithelkörperchen dieselben Veränderungen an der Hypophyse wahrnehmen konnten, wie nach der Schilddrüsenexstirpation.

Die thyreoprive Hypertrophie der Hypophyse erhält nach *Cimoroni* einen spezifischen Charakter durch die Anwesenheit einer neuen Zellart, die besonders durch ihre Größe von der bei der Kastrationshypertrophie auftretenden Zellform zu unterscheiden wäre. Nach *Herring (a)* zeigt die thyreoprive Hypophyse eine auffallende Vermehrung des Kolloids in den Follikeln der Pars intermedia. Dieser Autor beschreibt auch in der Pars nervosa der Hypophyse bemerkenswerte Veränderungen, Alterationen der Gliazellen und Zeichen von Übertritt des Kolloids in den Infundibularteil. Die histologischen Veränderungen der Hypophyse nach der Thyreoidektomie sollen bei der Besprechung dieses Organes näher geschildert werden. *Simpson Sutherland* und *Hunter* fanden

nach Schilddrüsenexstirpation an 5—6 Monate alten Lämmern und älteren Schafen nach mehreren Monaten eine gewisse, 15—20% nicht überschreitende Größenzunahme der Hypophyse, konnten aber in diesen Hypophysen niemals Jod nachweisen. Nach ihrer Auffassung kann die Hypophyse für die Sekretionstätigkeit der Schilddrüse an jodhaltiger Substanz nicht vikariierend eintreten.

Von sonstigen Veränderungen innersekretorischer Organe nach der Thyreoidektomie haben wir bereits die Veränderungen der Epithelkörperchen besprochen. Die von mehreren Seiten behauptete Vergrößerung der Milz stellt keinen typischen Befund dar. *Alquier* und *Theuveny* studierten die Veränderungen an den Keimdrüsen erwachsener Hunde nach partieller und totaler Thyreoparathyreoidektomie und fanden in den Hoden eine verminderte Spermatogenese und Zeichen fettiger Degeneration, in den Ovarien keine nachweisbaren Änderungen in der Eireife. Die periodische Keimdrüsentätigkeit schien herabgesetzt und Fekundation trat schwieriger ein. Nach der Ansicht der Autoren stehen die beobachteten Veränderungen mehr mit dem Alter der Tiere, als mit der Operation in Zusammenhang. Zu bemerken wäre noch, daß nach *Halsted (a), Edmunds (c)* und *R. Hunt* nach Exstirpation der Schilddrüse bei weiblichen Tieren die Jungen dieser Tiere hypertrophische Schilddrüsen aufweisen. Die Hyperplasie beim Foetus bleibt aus, wenn die thyreoidektomierte Mutter Jod erhält. *Hoskins (a)* fand auch Hypertrophie der Nebennieren bei der Nachkommenschaft. Eine ähnliche Nebennierenhypertrophie konnte er auch bei neugeborenen Meerschweinchen durch die Zufuhr von Thyreoidin hervorrufen.

Hier sei erwähnt, daß die Versuche der Schilddrüsenzerstörung mit thyreotoxischem Serum, welche von einer Reihe von Autoren *(Gontscharnkoff, Mankowsky, Yates, Mac Callum, Portis, Demoor* und *van Lint, Lüthke, Slatineano)* durchgeführt worden sind, keine näheren Aufklärungen gebracht haben. Manche berichten über Krankheitsbilder, welche der Kachexia thyreopriva entsprachen. In den meisten Fällen handelte es sich aber um akute Erscheinungen der parathyreopriven Tetanie. *Slatineano* fand, daß das thyreotoxische Serum neben einer hämolytischen Wirkung auch einen ausgesprochen spezifischen Einfluß auf die Schilddrüse ausübt. Kleine Dosen wirken stimulierend, die Absonderung von Kolloid anregend. Nach größeren Dosen kann man Verschwinden des Kolloids, Hypertrophie des Follikularepithels, weiterhin akute Degeneration der Epithelien und rasche Zerstörung derselben wahrnehmen. *Portis* fand nach Einführung von thyreotoxischem Serum Degenerationen nicht nur in der Schilddrüse, sondern auch in der Leber, Milz und Niere. Die Beobachtung *Marchettis (c)*, daß das Blut einzelner an Schilddrüsenaffektionen leidender Patienten mit thyreotoxischem Kaninchenserum Präzipitation gibt, konnte *Schütze* nicht bestätigen.

Die **Veränderungen des Stoffwechsels nach der Schilddrüsenentfernung** sind konstant und ziemlich charakteristisch. Zur Klarstellung der Stoffwechselalterationen können allerdings die älteren Versuche, in welchen namentlich beim Hund und bei der Katze stets die Thyreopara-

thyreoidektomie ausgeführt wurde, kaum herangezogen werden. Die nach dieser Operation eintretende akute Tetanie bedingt durch die Muskelkrämpfe eine Umsatzsteigerung und überdies wird durch die ungleichmäßige, zum Teil sogar fehlende Nahrungsaufnahme der schwerkranken tetanischen Tiere jede genaue Stoffwechseluntersuchung von vornherein vereitelt. Die Resultate der in großer Anzahl vorliegenden Untersuchungen des Gaswechsels, sowie des Eiweißumsatzes (*E. Maier, Smith, Michaelsen, Dutto* und *Lo Monaco, F. Roos, Ver Ecke, Verstraeten, Gluzinski* und *Lemberger, Formanek, Ducceschi* u. a.) zeigen demnach vielfache Widersprüche und können nur unter Berücksichtigung der angeführten Verhältnisse verwertet werden.

Die reine Schilddrüsenexstirpation führt eine Herabsetzung des Stoffwechsels, ein Sinken des Grundumsatzes und eine Verminderung des Eiweißbedarfes herbei. In Exstirpationsversuchen mit Schonung der Epithelkörper konnten *Eppinger, Falta* und *Rudinger (b)* zeigen, daß der Eiweißumsatz schilddrüsenloser Hunde im Hungerzustande tiefer liegt, als der normaler Hunde gleichen Gewichtes. Bei größeren Tieren beträgt in der ersten Zeit, solange etwaige akzessorische Schilddrüsen noch nicht hypertrophiert sind, die Herabsetzung des Hungereiweißumsatzes ein Drittel, sogar die Hälfte. Nach der Exstirpation der Schilddrüse kann die Zufuhr von Kohlenhydraten oder Fetten den Eiweißumsatz nicht oder nur in viel geringerem Grade als unter normalen Verhältnissen herabdrücken.[1])

Über das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei schilddrüsenlosen Tieren lagen Angaben vor *(Falkenberg, R. Hirsch)*, denen zufolge die Entfernung der Schilddrüse eine Glykosurie und eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker bedingt. Nach kompletter Entfernung des Schilddrüsenapparates tritt eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel ein, welche sich nach den Versuchen von *Underhill* und *Tadasu Saiki* besonders gut dadurch demonstrieren läßt, daß nach der subkutanen Injektion von 5—7 *g* Zucker pro Kilogramm Körpergewicht in 20⁰/₀iger Lösung eine beträchtliche und lang andauernde Zuckerausscheidung eintritt.

---

[1]) Neuestens zeigen *Mansfeld* und *F. Müller*, daß durch Blausäure, Luftverdünnung oder Blutentnahme erzeugter Sauerstoffmangel, auf welchen normale Tiere stets mit einer bedeutenden Eiweißzersetzung reagieren, beim schilddrüsenlosen Tier nicht eine Spur von gesteigertem Eiweißzerfall erzeugt. Beim Fehlen der Schilddrüse tritt die eigentliche primäre Wirkung des Sauerstoffmangels in einer bedeutenden Einschränkung des Eiweißumsatzes in Erscheinung. Die Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß die gesteigerte Eiweißzersetzung infolge Sauerstoffmangels an die Funktion der Schilddrüse gebunden ist. Nachdem beim schilddrüsenlosen Tiere auch die Fütterung mit Schilddrüsentabletten keine Änderung der Versuchsergebnisse bewirkt, wäre die Ursache der gesteigerten Eiweißzersetzung bei der Asphyxie in einer erhöhten Funktion der Schilddrüse zu suchen. Der Angriffspunkt des Sauerstoffmangels ist in der Schilddrüse selbst gelegen, denn es zeigte sich, daß eine lokale Asphyxie der Schilddrüse durch Kompression der Karotiden auf die Eiweißzersetzung denselben Einfluß ausübt, wie der Sauerstoffmangel des ganzen Organismus.

Eppinger, Falta und *Rudinger* zeigten aber, daß nach der reinen Thyreoidektomie niemals Glykosurie eintritt und die Verfütterung selbst sehr großer Zuckermengen ohne Zuckerausscheidung vertragen wird. Diese Autoren wiesen die auffallende Tatsache nach, daß beim schilddrüsenlosen Tier eine Adrenalininjektion, welche beim normalen Hunde eine intensive Glykosurie, sowie eine Steigerung des Hungereiweißumsatzes hervorruft, keine Glykosurie erzeugt, auch dann nicht, wenn gleichzeitig Zucker verfüttert wird. Zugleich bewirkt das Adrenalin ein deutliches Hinuntergehen des Hungereiweißumsatzes. Sie führen die Angaben über Glykosurie und Herabsetzung der Assimilationsgrenze bei schilddrüsenlosen Tieren darauf zurück, daß hier stets totale Thyreoparathyreoidektomien ausgeführt worden sind.

Bei thyreo-parathyreoidektomierten Hunden bedingt das Adrenalin eine stärkere Glykosurie als bei normalen Tieren, und hierbei kann auch der Hungereiweißumsatz deutlich ansteigen. Nach der Exstirpation mehrerer Epithelkörperchen tritt auch eine mehr oder weniger starke Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker ein, auch dann, wenn keine manifeste Tetanie besteht. *R. Hirsch (b, c)* sieht die Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Stärke und Zucker nach der Parathyreoidektomie als typisches Symptom der Tetanie an und glaubt, daß diese Glykosurie durch den Einfluß des Nervensystems bedingt ist, denn sie tritt erst dann ein, wenn die in der Tetanie sich manifestierende Störung des Nervensystems bereits entwickelt ist.

Die Einwirkung des Epithelkörperausfalles auf den Stoffwechsel ist entgegengesetzt jener, welche durch die Exstirpation der Schilddrüse hervorgerufen wird, denn bei der reinen Athyreosis besteht eine Erhöhung der Assimilationsgrenze für Zucker und die Glykosurie nach Zufuhr von Adrenalin bleibt aus.

Die Angaben von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* über das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie nach Schilddrüsenexstirpation konnten *Grey* und *de Santelle* an Hunden, *Pick* und *Pineles (b)* nur an jungen thyreopriven Ziegen, nicht aber an Kaninchen bestätigen, während *Underhill* und *Hilditch* bei thyreopriven Hunden eine deutliche Adrenalinglykosurie nachweisen konnten. Bei Katzen fand *Ritzmann*, daß nach totaler Thyreoparathyreoidektomie in den ersten 2 Tagen die intravenöse Infusion verdünnter Adrenalinlösungen keine Glykosurie erzeugt, auch dann nicht, wenn solche Mengen benützt werden, die für Normaltiere als überaus große gelten müssen. Für das Versagen der Adrenalinwirkung ist die maximale Entwicklung des akuten Stadiums der Exstirpationsfolgen Bedingung, und die Beeinträchtigung der Adrenalinglykosurie geht ganz parallel mit der Entwicklung der charakteristischen Exstirpationsfolgen. Nach *Ritzmann* hängt diese also nicht mit dem Fehlen der Schilddrüsen oder mit einem Ausfall durch die Exstirpation zusammen, sondern ist der Ausdruck einer Zustandsänderung, die sich im Verlaufe der Anpassung des Organismus an das Fehlen der Schilddrüse entwickelt.

Die Beziehungen der Schilddrüse zum Kohlehydratstoffwechsel legen den Gedanken nahe, daß diese Korrelation erst unter Vermittlung des für den Kohlehydratstoffwechsel besonders bedeutsamen Organes, der Bauchspeicheldrüse, zustande kommt. Die Annahme von Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas ist zum ersten Male von *Lorand (a)* ausgesprochen worden. Auf Grund von experimentellen und histologischen Untersuchungen versuchte dieser Autor Stützen für seine Anschauung beizubringen. Er wies darauf hin, daß bei pankreaslosen Hunden nach Exstirpation der Schilddrüse der Zucker im Harne schwindet, und daß nach Exstirpation des Pankreas der Kolloidgehalt der Schilddrüse vermehrt ist. Über histologische Zeichen vermehrter Schilddrüsentätigkeit nach Pankreasexstirpation berichtete auch *Licini (b),* während *Falta* und *Bertelli,* sowie schon früher *Lorand* nach der Thyreoidektomie eine ausgesprochene Vermehrung und Hypertrophie der *Langerhans*schen Zellhaufen fanden.

Die Versuche von *Eppinger, Falta* und *Rudinger (b, c)* zur Klarstellung der funktionellen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas lieferten die nachfolgenden Ergebnisse:

I. Wird die Thyreoidea längere Zeit vor der Pankreasexstirpation (7 beziehungsweise 13 Tage) entfernt, so zeigt der resultierende Diabetes folgende Charakteristika:

a) Der Hungereiweißumsatz ist gegenüber dem eines gleichgroßen Hundes nur wenig gesteigert, während man bei Exstirpation des Pankreas allein eine Steigerung um das 3—4fache erhält.

b) Der Quotient D : N ist wesentlich höher als nach Exstirpation des Pankreas allein. Während er im letzten Falle regelmäßig zwischen 2·8 und 3 schwankt, findet man ihn hier um 3·5. Dies gilt sowohl für den Hungerzustand, als auch bei Fütterung mit Fleisch.

c) Die Körpergewichtsabnahme solcher hungernder Hunde ist verhältnismäßig gering.

II. Wird Schilddrüse und Pankreas gleichzeitig entfernt, so gibt sich der Ausfall des Schilddrüsensekretes erst allmählich kund. Hier findet man am ersten Tag nach der Exstirpation noch einen Wert für die Hungereiweißzersetzung, welcher vollkommen dem nach isolierter Pankreasexstirpation entspricht. Statt eines weiteren Ansteigens der Hungereiweißzersetzung tritt aber jetzt ein Absinken derselben ein, wobei der Quotient D : N auch hier abnorm hohe Werte erreicht.

Auf Grund dieser Feststellungen gelangten *Eppinger, Falta* und *Rudinger* zu dem Schlusse, daß die Schilddrüse und das chromaffine System und wie später *Falta* und *Berterelli* hinzugefügt haben, auch der Infundibularteil der Hypophyse als eine Gruppe von Blutdrüsen zu betrachten sind, welche auf den Stoffwechsel steigernd, akzeleratorisch einwirken, während ihnen gegenüber jene Blutdrüsen stehen, welche wie das Pankreas und die Epithelkörperchen den Stoffwechsel retardativ beeinflussen.

Nachdem diese Gruppen von innersekretorischen Organen miteinander in Wechselbeziehungen stehen, bringt die Exstirpation einer Blutdrüse zweierlei Wirkungen hervor. Erstens direkte durch den Ausfall des spezifischen Sekretes und zweitens indirekte durch Störungen der anderen Blutdrüsen, welche de norma hemmend oder fördernd beeinflußt worden sind. Die Schilddrüse soll nun die Tätigkeit des chromaffinen Systems fördern und jene des Pankreas hemmen. Nach Exstirpation der Thyreoidea wird als direkte Wirkung die Herabsetzung des Eiweiß-, Fett- und Salzumsatzes zu betrachten sein, während als indirekte Wirkung einerseits der Wegfall der Förderung des chromaffinen Systems und andererseits durch Ausfall der Hemmung des Pankreas eine Überfunktion dieses Organes eintritt.

Nach den genannten Autoren werden die Wirkungen der innersekretorischen Organe auf den Stoffwechsel und die Wechselwirkungen der Blutdrüsen durch das Nervensystem vermittelt.

Diese Organe stehen in zweifachen Beziehungen zum vegetativen Nervensystem. Einerseits wird jedes derselben von einem bestimmten Abschnitt des vegetativen Nervensystems innerviert und andererseits wirkt das innere Sekret wieder auf den Erregungszustand des entsprechenden Nerven ein. Die stoffwechselfördernde Gruppe hat eine sympathische Innervation und erregt sympathische Fasern, während sie gleichzeitig die autonomen Nerven hemmt. Umgekehrt besitzt die retardative Gruppe eine autonome Innervation, wirkt autonom fördernd und sympathisch hemmend. Speziell für die Schilddrüse wird eine doppelte, die autonome und sympathische Innervation angenommen und eine Einwirkung des Schilddrüsensekretes auf beide Anteile des vegetativen Nervensystems postuliert.

Nach dem Wegfall der Schilddrüse besteht ein verminderter Erregungszustand des Sympathicus, welcher sich in der trägen Zirkulation[1]) und trophischen Störungen manifestiert. Der Adrenalinreiz, welcher im Gebiete dieses Nerven angreift, wird beim schilddrüsenlosen Tier keine Glykosurie und nur eine sehr geringe blutdrucksteigernde Wirkung ausüben. Die Athyreosis wird aber zugleich auch eine Verminderung des Erregungszustandes autonomer Nerven zur Folge haben. Als Zeichen derselben wäre die Trägheit der Darmbewegungen, die geringe Wirkung des Pilokarpins und die gesteigerte Wirkungsintensität des Atropins auf das Auge schilddrüsenloser Tiere *(Asher)* anzusehen.

Die Beeinflussung des Fettumsatzes durch den Ausfall der Schilddrüse im Sinne einer Herabsetzung ist experimentell festgestellt.

In bezug auf den Salzstoffwechsel fanden *Falta, Tedesco* und *Bolaffio* bei längere Zeit vorher thyreoidektomierten Hunden in den

---

[1]) Nach *Jeandelize* und *Parisot (b, c)* zeigen junge Kaninchen nach der Thyreoidektomie einen herabgesetzten Blutdruck und ihr Blutserum wirkt bei normalen Tieren drucksenkend.

ersten Hungertagen keine Verminderung. Es liegen aber Angaben vor, daß bei schilddrüsenlosen Tieren die Chlorausscheidung und die Ausfuhr von Kalk, Phosphor und Magnesia im Harne vermindert ist, während nach Zufuhr von Schilddrüsenstoffen eine Steigerung der Kalk- und Phosphorausscheidung im Kote und der Magnesiaausfuhr im Harne eintritt.

Der Schilddrüsenausfall wirkt demnach herabsetzend auf den Salzstoffwechsel ebenso, wie auf den Eiweißumsatz, doch besteht zwischen beiden Vorgängen kein Parallelismus.

Symptomatologie der Athyreosis und Hypothyreosis beim Menschen.

Beim Menschen beschrieb *W. Gull* 1873 unter der Bezeichnung „Cretenoid state in adult life in women" einen Symptomenkomplex, welchen dann *W. Ord* 1877 als eine besondere Krankheit mit dem Namen „Myxödem", *Charcot* 1879 als „Cachexie pachydermique" bezeichnete. Beim sporadischen Kretinismus hatte schon früher *Curling* eine Atrophie beziehungsweise Fehlen der Schilddrüse konstatieren können und auch beim Myxödem ist eine pathogenetische Beziehung zur Thyreoidea vermutet worden, doch sind die Folgezustände des Wegfalles der Schilddrüsentätigkeit beim Menschen erst durch jene Schilderungen bekannt und entsprechend gewürdigt worden, welche *Reverdin* und *Kocher* (1882—1883) unabhängig voneinander über die Symptome gegeben haben, welche nach Totalexstirpation der kropfig entarteten Schilddrüse beobachtet werden können. Dieses Krankheitsbild nannte *Reverdin* Myxoedème postopératoire, *Kocher* Cachexia strumipriva.

Operative Athyreosis.

Das konstanteste Symptom des Fehlens der Schilddrüsenfunktion, welche durch die operative Entfernung der ganzen kropfig entarteten Schilddrüse erzeugt wird, ist wie beim wachsenden Tier, auch beim jugendlichen, noch nicht ausgewachsenen Menschen eine erhebliche Störung des Längenwachstums, während das Wachstum in die Breite fast ungestört vor sich geht *(v. Bruns)*. Die Wachstumshemmung, durch welche ein zwerghafter Habitus der betreffenden Individuen bedingt wird, hat in der mangelhaften endochondralen Verknöcherung ihre Ursache. Schon am Röntgenbilde ist das Offenbleiben der Epiphysenlinien und bei der Sektion die nur äußerst unvollkommene Verknöcherung der Epiphysenenden zu konstatieren, während die periostale Knochenbildung keine Störungen erlitten hat. Aber nicht allein das Knochenwachstum, sondern die gesamte Körperentwicklung ist wesentlich gehemmt. Es zeigt sich dies in erster Linie an der mangelhaften Entwicklung der

Geschlechtsorgane, so daß die Geschlechtsreife nur sehr verspätet oder überhaupt nicht eintritt. Von sonstigen Organveränderungen wäre zunächst noch die von *Schönemann* konstatierte Vergrößerung und Degeneration der Hypophyse, erstere bereits intra vitam im Röntgenbilde nachweisbar, hervorzuheben. Neben der somatischen ist aber auch die psychische Minderentwicklung besonders auffällig. Sie äußert sich sowohl in einer verminderten Beweglichkeit, als auch in verringerter Intelligenz, so daß solche thyreoprive Kinder den Eindruck von Kretinen hervorrufen.

Bei Erwachsenen, wo die Erscheinungen von Seite des Wachstums wegfallen, stehen die Symptome von Seite des Nervensystems im Vordergrunde. Nachdem Müdigkeit und Schmerzen in den Gliedern vorangegangen sind, läßt zunächst die körperliche Beweglichkeit erheblich nach, und es besteht ein bei der kräftig entwickelten Muskulatur besonders auffälliger Mangel an muskulärer Leistungsfähigkeit. Bald ist auch eine Abnahme der geistigen Regsamkeit, ein Nachlassen aller Geisteskräfte bemerkbar. Von körperlichen Zeichen treten besonders die Veränderungen der Haut hervor, welche der Erkrankung ihren Namen verschafft haben. Die Haut ist auffallend weiß, wachsartig, verdickt, gedunsen, dabei immer trocken. Zunächst im Gesicht, dann auch an den Extremitäten besteht eine eigenartige ödematöse Schwellung, die auf Fingerdruck nur zum geringsten Teile schwindet und vielleicht auf eine Änderung der Quellungsverhältnisse und des Wasseraufnahmsvermögens des Bindegewebes zurückzuführen ist. Sie verleiht dem ganzen Körper eine besondere Plumpheit, dem Gesichte einen starren Ausdruck (Fig. 38). Die Blutzirkulation und die Ernährung der Haut sind wesentlich geschädigt. Die Blässe und Kälte der Haut, das Fehlen der Schweißsekretion sind die objektiven, das ständige Kältegefühl das subjektive Symptom der herabgesetzten Hautzirkulation. Die Trockenheit und Abschilferung der Haut, chronische Ekzeme und

Fig. 38.



Kachexia strumipriva bei einem 26jährigen Mädchen. Nach *v. Bruns*.

sekundäre Pigmentierungen, ferner das Weißwerden der Haare und starker Haarausfall sind Zeichen trophischer Störungen. Auch die sichtbaren Schleimhäute der Zunge, der Uvula und der Nase zeigen ödematöse Schwellung. Sehr bemerkenswert sind die Veränderungen in der Funktion der Geschlechtsorgane. Bei Frauen gehört die Menorrhagie zu den niemals fehlenden Symptomen der Athyreosis. Schwangerschaft kann wohl eintreten, sie verschlimmert aber auffällig alle Krankheitserscheinungen. Die Ehen von stark kachektischen Männern bleiben unfruchtbar. Im Blutbilde ist eine ziemlich hochgradige Anämie, starke Verminderung der Zahl der roten und eine relative Vermehrung der weißen Blutkörperchen, besonders der mononukleären Zellen wahrzunehmen. Die Gerinnung des Blutes ist stark beschleunigt und verstärkt *(Kottmann)*. Charakteristisch sind die später zu besprechenden Veränderungen des Stoffwechsels.

Nach *Th. Kocher (f)* kann der Mensch ungefähr 7 Jahre ohne Schilddrüse leben, allerdings mit schweren Kachexiesymptomen. Er kann an der Kachexie allein ohne Komplikationen zugrunde gehen.

In 70% der Fälle von Totalexstirpationen treten Ausfallserscheinungen ein. Wo solche fehlen, war die Strumektomie keine totale oder es waren von vornherein akzessorische Schilddrüsen vorhanden. Auch nach partiellen Exzisionen kropfiger Schilddrüsen können Symptome der Kachexie in abgeschwächter Form, eine mitigierte Cachexia thyreopriva, dem von *Hertoghe* beschriebenen, spontan auftretenden „chronischen gutartigen Hypothyreoidismus“ analog zur Beobachtung gelangen.

Um die üblen Folgen einer Strumektomie zu verhüten, muß **unbedingt Schilddrüsengewebe zurückgelassen** werden, wenn es auch kaum möglich ist, für das Quantum Schilddrüse absolute Maße anzugeben. *Kocher* glaubt, es müsse bei diffus erkrankter Schilddrüse stets ein Viertel des vergrößerten Organes erhalten werden, wenn man sich nicht Gefahren aussetzen will.

Die Ausfallserscheinungen nach totaler Schilddrüsenexstirpation können übrigens eine spontan einsetzende Besserung aufweisen. Diese fällt zeitlich mit dem Heranwachsen einer „Kropfrezidive“ zusammen, wobei aber nicht die Kropfbildung, sondern die hyperplastische Entwicklung etwa vorhandener oder zurückgelassener Reste normalen Schilddrüsengewebes die günstige Wirkung erklärt. Es tritt in diesen Fällen gewissermaßen eine Autotransplantation ein. Andererseits kann sich manchmal nach partieller Kropfexzision in dem Zeitpunkte, wo der zurückgebliebene Rest oder die Schilddrüse der anderen Seite einer kropfigen Degeneration verfällt, eine Kachexie entwickeln. Wie *Kocher* hervorhebt, sind Kropf und Kropf zwei verschiedene Dinge. Einmal kann der Kropf eine Hyperplasie funktionierenden Schilddrüsengewebes, das andere Mal eine zum Wegfall der normalen Funktion führende Degeneration bedeuten.

Genuine Athyreosis und Hypothyreosis.

An die Besprechung der Folgen der operativen Entfernung der Schilddrüse können gleich jene genuinen Krankheitsbilder angeschlossen werden, welche nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse **durch einen vollkommenen Ausfall oder eine mehr oder weniger intensive Verminderung der Schilddrüsentätigkeit bedingt** anzusehen sind.

In erster Linie ist hier das **Myxoedema adultorum,** auch schlechtweg Myxödem genannt, zu besprechen. Eine nähere Schilderung der Symptome dieser Krankheit können wir uns ersparen, denn wir müßten einfach das bei der Cachexia strumipriva Gesagte wiederholen. Die volle Identität der Symptome rechtfertigt die Bezeichnung der letzteren als operatives Myxödem. Neben der Identität der Symptome weisen auch die allerdings spärlichen Sektionsbefunde der genuinen Myxödemfälle darauf hin, daß diese Krankheit ebenso, wie die Cachexia thyreopriva, in dem Wegfall oder zumindest in einer erheblichen Einschränkung der Schilddrüsentätigkeit ihre Ursache hat. Die Schilddrüse ist nämlich immer stark verkleinert, mitunter ganz atrophisch, von blasser Farbe und mikroskopisch ist eine Verödung des Drüsenparenchyms nebst einer Wucherung des interstitiellen Bindegewebes zu konstatieren. Nur in bezug auf die Ätiologie, die Entstehungsursachen dieser langsam progredienten Atrophie des Schilddrüsengewebes sind wir heute noch völlig im unklaren. Hervorzuheben wäre nur, daß die Erkrankung in der überwiegenden Zahl (80%) Frauen betrifft und sich sehr häufig an Störungen des Geschlechtslebens, mitunter an akute Infektionskrankheiten anschließt und auffallenderweise in jenen Ländern (Großbritannien, Belgien) häufiger vorkommt, wo der Kropf nicht endemisch ist.

Die an das typische Myxödem sich anschließenden abortiven Formen, welche von *Hertoghe (a,b,c)* unter der Bezeichnung **Hypothyroïdie benigne chronique** beschrieben worden sind, können dem nach partiellen Kropfexzisionen auftretenden Myxoedema postoperativum frustrum an die Seite gestellt werden. In diesen Fällen, welchen in der neueren Zeit erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt wird, gelangen nur einzelne allerdings oft charakteristische Teilsymptome des Myxödems, wie trophische und vasomotorische Störungen der Haut, Fehlen der Schweißsekretion, Ausfall der Haare, seltener das eigenartige Hautödem zur Entwicklung. Überdies kommen noch Funktionsalterationen der Genitalorgane (Menorrhagien) vor.

Es können die myxödematösen Zeichen in der Haut oder die psychischen Veränderungen zunächst fehlen und sich erst im weiteren Verlauf der Erkrankung hinzugesellen. *Marchiafava* beschreibt in der letzten Zeit eine klinische Form der chronischen Schilddrüseninsuffizienz beim Erwachsenen, bei welcher myxödematöse Symptome entweder ganz fehlen oder nur andeutungsweise vorhanden sind, sonstige somatische Symptome nahezu vollkommen fehlen. Das ganze Krankheitsbild wird durch psychische

Veränderungen, durch eine so exzessive Schläfrigkeit und Schlafsucht beherrscht, daß der Patient den ganzen Tag über die größte Mühe hat, sich wachzuhalten und gewöhnlich wegen dieser Störungen ärztliche Hilfe in Anspruch nimmt.

Durch die erfolgreiche Schilddrüsentherapie wird in allen diesen Fällen der Nachweis geliefert, daß hier Krankheitszustände vorliegen, welche durch eine herabgesetzte Tätigkeit der Schilddrüse, durch eine Hypothyreosis hervorgerufen werden.

In sehr interessanten klinischen Studien beschäftigen sich *Leopold-Lévi* und *H. de Rothschild (k, n)* mit den Beziehungen der verschiedenen Krankheitsformen und Krankheitssymptome zu den Funktionsstörungen der Schilddrüse. An einzelnen instruktiven Beispielen wird gezeigt, daß mit der Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion verschiedene Hauterkrankungen, Veränderungen des Wachstums der Haare (vorzeitige Kahlheit, Alopezie), Erkrankungen der Nägel, Störungen in der Zahnentwicklung in Zusammenhang stehen. Die französischen Autoren führen insbesonders den chronischen Gelenksrheumatismus auf mangelhafte Funktion der Schilddrüse zurück. Eine gleiche Genese wird auch für viele Fälle von nervösem Asthma, für verschiedene Störungen des Nervensystems, Neuralgien, Migräne, vasomotorische und psychische Störungen angenommen. Die Beweise für diese Annahme werden hauptsächlich durch den Erfolg der Schilddrüsentherapie geliefert. In den Arbeiten dieser französischen Autoren erscheinen vielfach gute Beobachtungen mit ziemlich vagen Hypothesen verknüpft, so daß manche ihrer Behauptungen einer strengeren Kritik kaum standhalten. Nichtsdestoweniger können sie meines Erachtens auf eine größere Beachtung von klinischer Seite Anspruch erheben, als dies bisher, namentlich in Deutschland der Fall war.

Der herabgesetzten Schilddrüsentätigkeit wird ferner eine besondere pathogenetische Bedeutung zugeschrieben für das Zustandekommen jener Veränderungen in vorgeschrittenem Lebensalter, welche man unter der Bezeichnung der **Alterskachexie** oder **senilen Degeneration** zusammenfaßt. Die Grundlage der Vorstellung, daß das Altern mit Veränderungen der Schilddrüse in ursächlichem Zusammenhang steht, bildet auf der einen Seite der von *Horsley (a, b)* erbrachte oder richtiger besonders betonte Nachweis, daß die Schilddrüse in vorgeschrittenem Alter atrophisch wird, ihre Follikeln schrumpfen und in den Epithelzellen regressive Veränderungen eintreten, auf der anderen Seite wurde die weitgehende Analogie der Erscheinungen des Greisenalters mit den Symptomen des Myxödems betont. Das Ausfallen der Haare und Zähne, das Trocken- und Faltigwerden der Haut, die herabgesetzte Körpertemperatur, die verminderte Schweißsekretion, die träge Verdauungstätigkeit, der herabgesetzte Stoffwechsel und die hierbei auffällige primäre Fettablagerung und nachfolgende Abmagerung, die Atrophie des Genitales, die Abnahme der psychischen Leistungsfähigkeit und die im ganzen herabgesetzte Tätigkeit des Nervensystems sind Erscheinungen, welche an jene des chronischen Myxödems erinnern. *Horsley*

und noch schärfer *Vermehren* haben dem Gedanken Ausdruck verliehen, daß die Senilität zum Teile wenigstens auf eine Degeneration der Schilddrüse zurückzuführen ist, ebenso wie umgekehrt das Myxödem als prämature Senilität betrachtet werden kann.

Das vorzeitige Altern, das *Gilford* als Progeria bezeichnete, wurde dann von *Rummo* und *Ferranini* als eigenes Krankheitsbild unter der Bezeichnung Senilismus oder Geroderma genitodistrofico beschrieben. Dieses ist durch eine im jugendlichen Alter auftretende greisenhafte Veränderung der Haut und mangelhafte Entwicklung des Sexualapparates charakterisiert und sollte, auf Veränderungen der Schilddrüse beruhend, eine Form des Myxoedema frustrum darstellen. *Variot* und *Pironneau* denken als Ursache der Krankheit an Störungen der endokrinen Drüsen im allgemeinen und vor allem an solche der Nebennieren. In einem sezierten Falle von *Gilford* waren allerdings die Nebennieren makroskopisch intakt, so daß die Annahme einer Nebennierenerkrankung rein hypothetisch ist.

In neuerer Zeit vertritt *Lorand(h)* die Anschauung, daß das Altern, beziehungsweise die senile Involution mit den Veränderungen der Schilddrüse und weiterhin aller anderen Organe mit innerer Sekretion in ursächlichem Zusammenhang steht. *Lorand* verweist gleichfalls auf die Übereinstimmung der Altersveränderungen mit den Myxödemsymptomen, insbesonders auf die in beiden Fällen eintretende Stoffwechselherabsetzung und die trophischen Störungen in der Haut, die allgemeine Zunahme des Bindegewebes, das Aufhören der Tätigkeit der Keimdrüsen. Nach seiner Auffassung ist die Atrophie der Schilddrüse noch von regressiven Veränderungen in den anderen innersekretorischen Organen (Hypophyse, Nebenniere) gefolgt.

Zu dieser Hypothese der Entstehung der senilen Involution als Folge der Veränderungen der innersekretorischen Organe wäre folgendes zu bemerken: Der kausale Zusammenhang zwischen den unzweifelhaft vorhandenen regressiven Veränderungen in den innersekretorischen Organen und den Erscheinungen der Alterskachexie ist keineswegs bewiesen. Wir können uns sehr gut vorstellen, daß die ersteren nicht die Ursache, sondern eine Folge der im Greisenalter bestehenden allgemeinen Ernährungsstörungen darstellen. *Ewald(a)* hat mit Recht darauf hingewiesen, daß die Atrophie des Intestinaltraktes, die eine der wesentlichsten und bedingenden Ursachen der Alterskachexie ist und im Mittelpunkte derselben steht, bei Myxödem vollständig vermißt wird.

Für die Annahme, daß der Ausfall anderer Organe mit innerer Sekretion als Ursache der senilen Degeneration zu betrachten ist, haben wir bis heute keine genügenden Anhaltspunkte. Die Pathogenese der senilen Involution kann erst auf Grund eingehender anatomischen Untersuchungen eine weitere Klärung erfahren.

Auf eine Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion sind ferner verschiedene Stoffwechselstörungen beim Menschen zurückgeführt worden. Betrachten wir zunächst die **Veränderungen des Stoffwechsels bei der Hypo-**

thyreosis und die Beeinflussung derselben durch Schilddrüsenzufuhr. Die exakten Untersuchungen von *Magnus-Levy (a, b)* über das Verhalten des menschlichen Stoffwechsels bei der Hypothyreosis in kurz dauernden Respirationsversuchen ergaben folgendes:

Der gesamte Kraftwechsel liegt darnieder. Die Kranken nehmen bei recht geringer Nahrung nicht ab, sondern eher zu. Der niedrige Gesamtumsatz erklärt sich aber nicht allein aus der körperlichen Trägheit, sondern aus der starken Herabsetzung des Grundumsatzes, des Verbrauches des ruhenden Körpers. Dieser ist wie bei keinem anderen chronischen Zustande auf 50—60% des normalen gesunken. Die Beobachtung von *Magnus-Levy*, daß beim Myxödem eine niedrige Kalorienproduktion besteht, konnte zwar *Steyrer* in einem 24stündigen Respirationsversuche bei einem 39 Jahre alten myxödematösen Manne nicht bestätigen, doch der 24-Stundenversuch *v. Bergmanns (a)* an einem myxödematösen Kinde zeigte deutlich die Verminderung der Kalorienproduktion gegenüber gesunden und selbst atrophischen Kindern.

Entsprechend dem geringen Kraftumsatz ist die Nahrungsaufnahme und der Eiweißumsatz beim Myxödemkranken sehr gering. Die tägliche N-Ausscheidung beträg nur 8—9 *g* N. Bei reichlicherer Nahrungs- und besonders Eiweißzufuhr wird dann leicht Stickstoff angesetzt. Die Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels äußert sich in der zuerst von *A. Hirschl* festgestellten und von *Knöpfelmacher (a)* bestätigten starken Erhöhung der Toleranz für große Glykosemengen (nach Zufuhr von 200, selbst 500 *g* Traubenzucker tritt noch keine alimentäre Glykorusie ein). Es besteht zwar, wie *Garnier* und *Lebert* nachwiesen, zugleich eine verlangsamte Resorption im Darmkanal, die sich in einer verzögerten Ausscheidung eingeführter Farbstoffe durch die Nieren manifestiert, doch findet die erhöhte Zuckertoleranz, in Analogie mit den Erfahrungen bei thyreopriven Tieren, in der durch den Wegfall der fördernden Aktion des Schilddrüsensekretes bedingten Herabsetzung des Kohlehydratstoffwechsels ihre hinreichende Erklärung.

Der verlangsamte Stoffwechsel beim Myxödem führt zu krankhaften Ablagerungen in den Geweben und schon auf diese Weise zu einer Zunahme des Körpergewichtes. Die fehlende oder auch nur verminderte Schilddrüsenfunktion bedingt eine Herabsetzung des Fettumsatzes und kann eine mehr oder minder hochgradige konstitutionelle Fettleibigkeit zur Folge haben.

Alle beim Myxödem und bei der Hypothyreosis vorhandenen Stoffwechselstörungen werden durch die Schilddrüsenmedikation ebenso günstig beeinflußt, wie die sonstigen Krankheitssymptome.

Mit der Heilung des Myxödems durch Schilddrüsenzufuhr schwindet die auffälligste Abweichung des Stoffwechsels, die Herabsetzung des Energieumsatzes. Der Gaswechsel erreicht die normale Höhe und kann sie sogar überschreiten. Diese Umänderung vollzieht sich bei den üblichen therapeutischen Gaben von 1—3 Tabletten täglich in 3—4

Wochen. Mit dem Aussetzen der Organtherapie sinkt der Sauerstoffverbrauch langsam wieder ab, um bei einer neuerlichen Behandlung wieder anzuschwellen. In leichten Myxödemfällen, wo der Gaswechsel annähernd normal ist, tritt durch die Schilddrüsenbehandlung eine mäßige Zunahme des Verbrauches bis 15% ein.

Unter dem Gebrauche von Schilddrüsenpräparaten tritt ein vollständiger Umschwung im Eiweißhaushalt ein. Indem nunmehr bei gesteigertem Appetit wesentlich größere Eiweißmengen aufgenommen werden, steigt die N-Ausscheidung auf ganz besonders hohe Werte an, so daß beträchtliche N-Verluste eintreten können, welche man nur durch Erhöhung der gesamten Kalorienzufuhr einschränken kann Ein großer Teil der Stickstoffverluste stammt aus den krankhaften Ablagerungen, welche zugleich verschwinden. In späterer Folge kann durch vermehrte Eiweißzufuhr Eiweißansatz erzielt werden. Nach *Fonio* führt bei Myxödemkranken nicht nur die Verfütterung von Thyreoidea, sondern auch von Basedow- oder Kolloidstrumapräparaten zu der charakteristischen Stoffwechselveränderung; die Stickstoffausscheidung nimmt mit steigendem Jodgehalte der Präparate zu, während bei Darreichung von jodfreien Präparaten keine vermehrte N-Ausscheidung eintritt.

Auf Grund der Erfahrung, daß der Wegfall der Schilddrüse zu Fettablagerungen führt, wurde ein besonderes Krankheitsbild, die sog. **Adipositas dolorosa** oder die **Dercumsche Krankheit** mit der Schilddrüse in pathogenetischen Zusammenhang gebracht. Der amerikanische Neurolog *Dercum (a)* beschrieb im Jahre 1888 ein Krankheitsbild, das durch das Auftreten von zirkumskripten, sehr schmerzhaften Fetttumoren im subkutanen Gewebe an verschiedenen Körperstellen charakterisiert ist und mit dem Myxödem manche Analogien darbietet. Neben den lokalisierten Fettgeschwülsten kommt auch eine diffuse Fettansammlung und eine zuweilen äußerst auffällige Fettleibigkeit vor. Daneben besteht zumeist eine hochgradige Muskelschwäche, so daß die Kranken wegen der großen Schmerzhaftigkeit der Bewegungen ihre willkürlichen Muskelaktionen auf ein Minimum einschränken. Die psychische Leistungsfähigkeit kann unbeeinflußt bleiben, zuweilen sind an das Myxödem erinnernde geistige Apathie, seltener auch psychische Exaltationszustände vorhanden. Nähere Stoffwechseluntersuchungen liegen bisher nicht vor; in einzelnen Fällen ist Glykosurie beobachtet worden. Auffällig ist das Fehlen der eosinophilen Leukozyten im Blute. Von den bisher zur Sektion gelangten 6 Fällen zeigten 5 mehr oder weniger eingreifende pathologische Veränderungen der Schilddrüse. In einem Falle von *Dercum* und *Mac Carthy* war die Schilddrüse normal, dagegen fand sich ein Adenokarzinom der Hypophyse.

Die pathologisch-anatomischen Befunde scheinen demnach die thyreogene Genese der Adipositas dolorosa zu stützen, doch kann die Beteiligung der Hypophyse und vielleicht auch der Keimdrüsen, welche vielfach gleichfalls atrophisch gefunden werden, bei der Entstehung dieser Krankheit nicht ausgeschlossen werden.

Von französischen Autoren *[Féré (b), Kaplan* und *Fédoroff]* wird übrigens die Meinung vertreten, daß diese Krankheit eine mit Hysterie verbundene Fettsucht sei, bei der die Schilddrüse keine pathogenetische Bedeutung besitzt.

Bei der *Dercum*schen Krankheit führt die Schilddrüsenmedikation in einzelnen Fällen zu einer Besserung (von einer solchen berichtet neuestens *Mc Mullan*), doch bleibt dieselbe öfters auch völlig erfolglos, so daß eine kombinierte Organotherapie mit Schilddrüsen-, Hypophysen- und Keimdrüsenextrakten in Betracht zu ziehen wäre.

Über die Folgezustände, welche durch eine **Verminderung der Schilddrüsentätigkeit im jugendlichen Alter** zustande kommen, sind wir ziemlich gut unterrichtet. Bei noch wachsenden Individuen werden beim Wegfall der Schilddrüsenfunktion neben den Symptomen des Myxödems noch Wachstumsstörungen und schwere Intelligenzdefekte in den Vordergrund treten. In Anbetracht der großen symptomatischen Ähnlichkeit dieser Fälle mit dem endemischen Kretinismus sind sie allgemein als **sporadischer Kretinismus** bezeichnet worden. Aus dem bunten Gewirre der Fälle von sporadischem Kretinismus konnte *Pineles (c)* durch eine scharfsinnige Analyse zwei gesonderte Krankheitstypen herausheben: das **kongenitale Myxödem,** von ihm Thyreoaplasie genannt, und das **infantile Myxödem.**

Das **infantile Myxödem** ist nach seiner Verbreitung und dem ersten Auftreten im oder nach dem fünften Lebensjahre, nach seinem klinischen Verlaufe, vor allem aber dadurch, daß es niemals angeboren, sondern stets erworben ist, mit dem Myxödem der Erwachsenen auf eine Stufe zu stellen. In beiden Fällen handelt es sich um pathologische, zu einer Atrophie des Parenchyms führende Veränderungen in einer bereits ausgebildeten Schilddrüse.

Bei den noch in der Wachstumsperiode befindlichen Individuen kommt es hierbei außer dem Myxödem noch zu Wachstumsstörungen, wenn auch die letzteren nicht so hochgradig sind wie beim kongenitalen Myxödem. Das erworbene infantile Myxödem steht nicht nur in bezug auf das Alter, in dem die Krankheit beginnt, sondern auch in bezug auf die Intensität der Erscheinungen in der Mitte zwischen der Thyreoaplasie und dem Myxödem der Erwachsenen. Nach *Pineles* verdankt das infantile Myxödem seine Entstehung denselben, allerdings bisher unbekannten ätiologischen Faktoren, wie das ebenfalls erworbene idiopathische Myxödem der Erwachsenen.

Beim **kongenitalen Myxödem** liegt eine angeborene Bildungsanomalie, eine **Thyreoaplasie** vor. *Pineles* wies zuerst auf Grund der in der Literatur genauer beschriebenen Fälle nach, daß das vollkommene Fehlen der Schilddrüse nicht eine sekundäre Folge vorangegangener Erkrankungen, sondern einen kongenitalen Bildungsdefekt mit Anwesenheit der unversehrt gebliebenen Epithelkörperchen darstellt: das reinste durch die Natur ausgeführte Experiment eines totalen Schilddrüsenausfalles. Dementsprechend ist auch das klinische Bild wie bei

der operativen Athyreosis ein äußerst schweres: ausgesprochener Zwergwuchs, schwere Idiotie und schwere Erscheinungen des Myxödems in der frühesten Kindheit beginnend (Fig. 39—41).

Das kongenitale Myxödem, das in seinen Erscheinungen weitgehende Ähnlichkeit mit dem endemischen Kretinismus aufweist, unterscheidet sich von diesem durch sein sporadisches Auftreten sowie dadurch, daß in der Aszendenz niemals endemischer Kretinismus und nur sehr selten Kropf gefunden wird, was beim endemischen Kretinismus beinahe ausnahmslos der Fall ist.

Fig. 39.



13jähriges Mädchen mit kongenitalem Myxödem. Klinik *v. Eiselsberg.*

Seit der Mitteilung von *Pineles* sind eine Anzahl von Fällen von kongenitalem Myxödem anatomisch genau untersucht worden und in allen Fällen konnte ein vollständiger Mangel der Schilddrüse nachgewiesen werden, während die Epithelkörperchen von der Entwicklungsstörung niemals mitbetroffen waren. Die Ursache der Schilddrüsenaplasie ist in einer Entwicklungshemmung zu suchen. *Erdheim (c)* sowie *Schilder (b)* wiesen darauf hin, daß sich beim kongenitalen Myxödem regelmäßig Tumoren des Zungengrundes vorfinden, in denen man neben Schilddrüsengewebe alle Gewebsarten antrifft, die am Aufbau des Ductus lingualis und seiner Anhänge beteiligt sind. Nach *Schilder* zeigt die Hypophyse Veränderungen im Sinne des Auftretens einer neuen, wohlcharakterisierten Zellform, die der Schwangerschaftszelle am nächsten verwandt ist. Diese Veränderung ist als Hypertrophie des Organs zu deuten. Die Thymus ist atrophisch. Die Untersuchung des Skeletts ergibt, daß die Knochen eine Wachstumshemmung zeigen, welche auf einer gleichmäßigen Verzögerung der endochondralen und periostalen Ossifikation beruht und zu proportioniertem Zwergwuchs

führt *(Dieterle)*. Der Schilddrüsenausfall führt demnach zu einer Schädigung sämtlicher am Knochenwachstum beteiligter Gewebe.

In klinischer Beziehung ist es bemerkenswert, daß die Kinder mit kongenitalem Mangel der Schilddrüse bei der Geburt noch keine Zeichen der Wachstumsstörungen erkennen lassen. Es dürfte wohl zunächst der mütterliche Organismus auf dem Wege des Plazentarkreislaufes den Fötus

Fig. 40.



Röntgenbild der Hand vom Falle in Fig. 39.

hinreichend mit Schilddrüsenstoffen versorgen. Solange die Kinder von der Mutterbrust ernährt werden, wird diese Substanz in der Milch geliefert. Die Beobachtungen von *Spolverini,* der bei mehreren Säuglingen, die von strumösen und höchstwahrscheinlich hypothyreotischen Müttern und Ammen gesäugt wurden, das Auftreten von Myxödem konstatieren konnte, bestätigen diese Annahme. Die Milch enthielt offenbar nicht in hinreichender Quantität die notwendigen Schilddrüsenstoffe.

In einem in der letzten Zeit von *Abels* demonstrierten Falle waren die Symptome der Athyreosis bereits beim Neugeborenen manifest. Die Mutter des Kindes hatte eine Struma. Die Hypothyreose der Mutter war meines Erachtens die Ursache, daß die klinischen Zeichen der Myxidiotie so frühzeitig in Erscheinung traten. Die von *Abels* gemachte Annahme, daß die Hypothyreosis der Mutter beim Zustandekommen der Thyreoaplasie des Kindes eine Rolle gespielt habe, dürfte wohl kaum zutreffend sein, nachdem ich bei den Jungen von thyreoidektomierten Tieren in der Schilddrüse niemals histologische Veränderungen antreffen konnte, während, wie schon früher erwähnt, eine Reihe von Autoren bei der Nachkommenschaft thyreopriver Tiere hypertrophe Schilddrüsen angetroffen haben.

Fig. 41.



Röntgenbild der Hand eines gleichaltrigen gesunden Kindes zum Vergleiche mit Fig. 40.

Obwohl es nach diesen Erfahrungen keinem Zweifel unterliegt, daß die Schilddrüse des Fötus im intrauterinen Leben für das Knochenwachstum bedeutungslos ist, wurden doch eine Anzahl von Entwicklungsanomalien einer mangelnden Schilddrüsentätigkeit zugeschrieben. Von diesen wäre zunächst der sog. **Mongolismus** oder die mongoloide Idiotie zu erwähnen. Die Differentialdiagnose zwischen sporadischem kongenitalen Myxödem und dem Mongolismus gestaltet sich zuweilen schwierig. Denn auch hier bestehen neben der Hemmung des Längenwachstums noch Anomalien in der Schädelkonfiguration, Einsenkung des Nasenrückens, Offenbleiben der Fontanellen, dicke Zunge, mangelhafte Ausbildung der Sexualorgane und insbesonders auch Störungen der Intelligenz, anfängliche Apathie und Schlafsucht, die später in eine Art von dementem Bewegungstrieb übergeht. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist, daß die Kinder bereits

mit den ausgesprochenen Zeichen der mongoloiden Idiotie zur Welt kommen. Nach *Kassowitz (b)* kann der Mongolismus durch die Schiefstellung der Lidspalten und Epikanthusbildung, durch das Fehlen der myxödematösen Hautbeschaffenheit, durch die normale Bildung der Knochenherde in den kurzen Knochen und Epiphysen und vor allem durch das völlige Versagen der Schilddrüsenmedikation vom infantilen Myxödem genügend unterschieden werden. Für den Mongolismus kann der Ausfall der Funktion der übrigens meist normalen Schilddrüse kaum als pathogenetische Grundlage angenommen werden. Es ist vielmehr von verschiedenen Seiten *[Alt, Schüller (a)]* darauf hingewiesen worden, daß hier eine Affektion der Keimdrüsen, ein primärer Disgenitalismus in Betracht gezogen werden müsse. *Siegert (b)* erblickt im mongoloiden Zwergwuchs den Ausdruck einer allgemeinen Degeneration.

Auch die fötalen Skeletterkrankungen, die früher allgemein als fötale Rachitis, resp. fötaler Kretinismus, jetzt mit dem Namen Mikromelie bezeichneten Fälle, mit ausgesprochenem Zwergwuchs wurden vielfach in Anbetracht ihrer verwandten klinischen Züge mit dem infantilen Myxödem auf eine Insuffizienz der Schilddrüse bezogen.

Die **Mikromelie** oder Kurzgliedrigkeit ist charakterisiert durch das Mißverhältnis der Kürze der Extremitäten einerseits und der Länge von Kopf und Rumpf andererseits.[1]) Zu einer solchen pathologischen Verkürzung der Extremitäten können alle Prozesse führen, welche das Längenwachstum der Glieder beeinträchtigen, dabei aber den übrigen Körper nicht betreffen, wie etwa eine angeborene Mißbildung (Phokomelie) periostale oder endostale Wachstumsstörungen (Osteogenesis imperfecta, Osteopsathyrosis) oder auch multiple Frakturen oder rachitische Verkrümmungen der Extremitäten. Gewöhnlich wird aber unter Mikromelie der infolge einer fötalen Störung des knorpelig präformierten Skeletts, der Chondrodystrophie, entstandene Zwergwuchs verstanden. Von verschiedenen Autoren wurde hierbei eine krankhafte Funktion oder Beschaffenheit der Schilddrüse als ätiologisches Moment in Betracht gezogen. Der athyreotische oder kretinistische Zwerg unterscheidet sich jedoch sehr wesentlich vom chondrodystrophischen dadurch, daß beim ersteren der ganze Körper, und dem entsprechend proportional auch ebenso wie beim echten Zwerg, die Extremitäten im Zwergwuchs verharren. Spricht schon dieser Umstand, sowie der Mangel von Intelligenzdefekten und das Versagen der Schilddrüsentherapie gegen diese Annahme, so ist durch die Untersuchungen von *Dieterle (a)* und die genauen histologischen Befunde von *Sumita* endgültig der Nachweis erbracht worden, daß zwischen der Chondrodystrophie und der durch Athyreose hervorgerufenen Knochenveränderungen nicht die geringste Analogie besteht. Bei der Chondrodystrophie handelt es sich um eine Störung

---

[1]) *Pernet* weist in einer interessanten Mitteilung (British Journal of diseases of children, April 1904) darauf hin, daß kurzgliedrige unproportionierte Zwerge schon im Altertum bekannt waren und daß der ägyptische Gott Phta eine Nachbildung typischer Mikromelie sei.

des Knochenwachstums, welche bedingt ist durch eine primäre Veränderung des Knorpels, um eine fötale Skeletterkrankung, die wir nach keiner Richtung auf eine Störung der Schilddrüsenfunktion zurückführen können.

Hier wäre noch der **echte Zwergwuchs,** Nanismus, Mikrosomia, Nanosomia nach *Virchow* zu erwähnen. Dem echten, keinen ethnologischen, sondern einen pathologischen Begriff bezeichnenden Zwergwuchs hat *A. Paltauf (c)* ein eingehendes Studium gewidmet. *D. v. Hansemann (g)* unterscheidet zwei verschiedene Formen von Nanosomie. Die eine Form ist dadurch charakterisiert, daß die Individuen zu irgend einer Zeit zu wachsen aufhören, Nanosomia infantilis, die zweite beruht auf einer zu kleinen Anlage von Anfang an, Nanosomia primordialis. Die letztere Gruppe von Nanosomen werden mit bedeutend geringerer Größe geboren, bleiben auch stets kleiner als normale Individuen desselben Alters, erreichen aber einen definitiven Abschluß in ihrer Entwicklung. Die Epiphysenknorpel verknöchern, die Geschlechtsreife wird erlangt und herangewachsen zeigen solche Individuen jene somatischen Charaktere und funktionellen Leistungen insbesondere auch in der Sexualsphäre, welche ihrem wahren Alter entsprechen.

Bei der Nanosomia infantilis werden die Individuen in der Regel mit normaler Größe geboren. Das Wachstum hört zu irgend einer Zeit auf oder richtiger es besteht ein abnorm langsames und trotz lebenslangen Offenbleibens der Epiphysenfugen *(Schaafhausen, Joachimsthal)* vorzeitig sistierendes Wachstum. Es handelt sich hierbei aber auch um körperlich wohlausgebildete und proportioniert gebaute, zumeist auch geistig nicht zurückgebliebene Individuen, welche nach der zutreffenden Bezeichnung von *Bayon* aussehen wie normale Menschen, die durch ein umgekehrtes Opernglas angesehen werden. Erst wenn der echte Zwergwuchs mit Idiotie und Anomalien des Knochenbaues, welche vielleicht die Folgen einer übrigens seltenen Rachitis sind, ferner mit Veränderungen in der Hautbeschaffenheit etc. verknüpft ist, wird bei seiner Entstehung an eine verminderte Schilddrüsentätigkeit zu denken sein. Daß auch den Störungen anderer innersekretorischer Organe, insbesondere der Hypophyse eine pathogenetische Bedeutung bei dem Zustandekommen des Zwergwuchses zukommen kann, wird noch späterhin zu erörtern sein.

In die Gruppe der durch Hypothyreosis im Kindesalter bedingten Affektionen wird auch der Infantilismus eingereiht.

Unter **Infantilismus** versteht man nach der von *Lasègue* gegebenen Definition eine Entwicklungsstörung, welche die Persistenz infantiler Charaktere in somatischer und psychischer Hinsicht zur Folge hat. Als Hauptmerkmale derselben gelten die Kleinheit des knöchernen Skeletts und der inneren Organe, mangelhafte Entwicklung der Keimdrüsen und der Hilfsorgane des Geschlechtsapparates, endlich ein Zurückbleiben der psychischen Leistungen auf kindlicher Stufe.

Die Bezeichnung Infantilismus fand zunächst auf jene Fälle Anwendung, in welchen die Entwicklungshemmung durch Ernährungsstörungen der verschiedensten Art, durch Erkrankungen des Gefäßsystems, des Gehirns usw. zustande gekommen ist. Diese Form, der Infantilismus dystrophicus oder Typus Lorrain, hat mehrere ätiologische Unterarten. Er kann als Folge einer Hypoplasie des Gefäßsystems *(Virchow)* bei hereditärer Syphilis, nach Alkoholismus und anderen chronischen Vergiftungen der Eltern, bei primären Gehirnerkrankungen, bei frühzeitig erworbenen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Pellagra), Stoffwechselstörungen (mangelhafte Resorptionstätigkeit des Darmkanales, intestinaler Typus nach *Herter*) und Herzfehlern (Pulmonal- und Mitralinsuffizienz), ferner durch Verkümmerung infolge schlechter hygienischer Verhältnisse und endlich durch mangelhafte Ernährung im Kindesalter (Alimentärinfantilismus nach *Kehrer*) zustande kommen.

Durch das nähere Studium des infantilen Myxödems und des Kretinismus und auf Grundlage der Erkenntnis der pathogenetischen Beziehungen dieser Erkrankungen zur Schilddrüse ist in den neunziger Jahren durch *Brissaud (a)* und dann von einer Reihe französischer Autoren (*Meige, Thibierge, Hertoghe* etc.) auf die nahen Beziehungen zwischen den Abortivformen des Myxödems und gewissen Formen des Infantilismus hingewiesen worden. *Brissaud* bezeichnete diese Formen als Infantilismus myxoedematosus oder Myxinfantilismus und war der Anschauung, daß sowohl der dystrophische wie auch der myxödematöse Typus thyreogenen Ursprungs sind.

Eine Reihe von Autoren, vor allem *Hertoghe,* führen alle Fälle von Infantilismus auf Störungen der Schilddrüsenfunktion zurück. Andere *[De Sanctis, Ferranini, Anton (c,d)],* betonen aber die Tatsache, daß es schwere und leichte Formen des Infantilismus gibt, bei welchen die Schilddrüse wohl erhalten ist. Das Vorkommen eines Typus Brissaud und die pathogenetische Bedeutung der Schilddrüse bei diesen Fällen wird aber allgemein anerkannt.

Seitdem man den Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen innersekretorischen Organen eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt und jenen Einfluß kennen gelernt hat, welchen eine Reihe dieser Organe (Hypophyse, Nebenniere, Keimdrüsen) auf die somatische und psychische Entwicklung des Individuums ausüben, wissen wir, daß jene Formen des Infantilismus, welche nicht als dystrophische betrachtet werden können, als solche anzusehen sind, in welchen die Entwicklungshemmung durch Anomalien eines oder mehrerer innersekretorischer Organe bedingt ist.

Bei der Besprechung der Keimdrüsen werden wir auf die Frage des Infantilismus nochmals zurückkommen.

Eine bei weitem größere klinische und namentlich soziale Bedeutung als die bisher geschilderten, durch Schilddrüsenausfall bedingten Erkrankungen besitzt der sogenannte **endemische Kretinismus.** Zunächst schon wegen seiner großen Verbreitung. Zählte man doch 1883 in Italien

12.882, in Österreich diesseits der Leitha 12.815, in Frankreich im Jahre 1873 120.000 Kretine, die sich auf Savoyen, die Seealpen und Pyrenäen verteilten. Im Jahre 1908 waren in ganz Österreich 17.286 Kretine vorhanden. Durchschnittlich entfallen auf 100.000 Einwohner 64 Kretine. In Böhmen und in der Bukowina kommen 32 auf 100.000. Die verhältnismäßig größte Zahl der Kretine befindet sich in Kärnten, am geringsten ist ihre Zahl in Dalmatien (7 auf 100.000).

Klinisch ist der endemische Kretinismus durch dieselben Symptome charakterisiert, welche wir als Folgen der Athyreosis nunmehr wiederholt beschrieben haben. Im Vordergrunde steht die Wachstumsstörung des Skeletts und der Weichteile (Fig. 42 u. 43), insbesondere die ziemlich charakteristische Änderung der Physiognomie, welche durch die breite, tief eingezogene Nasenwurzel erzeugt wird, die den Ausdruck des frühzeitigen Wachstumsstillstandes der Schädelbasis bildet (Fig. 44). Am mazerierten Schädel sieht man die stark vorspringenden Backenknochen, die breit eingezogene Nasenwurzel, den hierdurch bedingten wulstförmigen

Fig. 42.



22jährige Kretine nach *v. Wagner*.

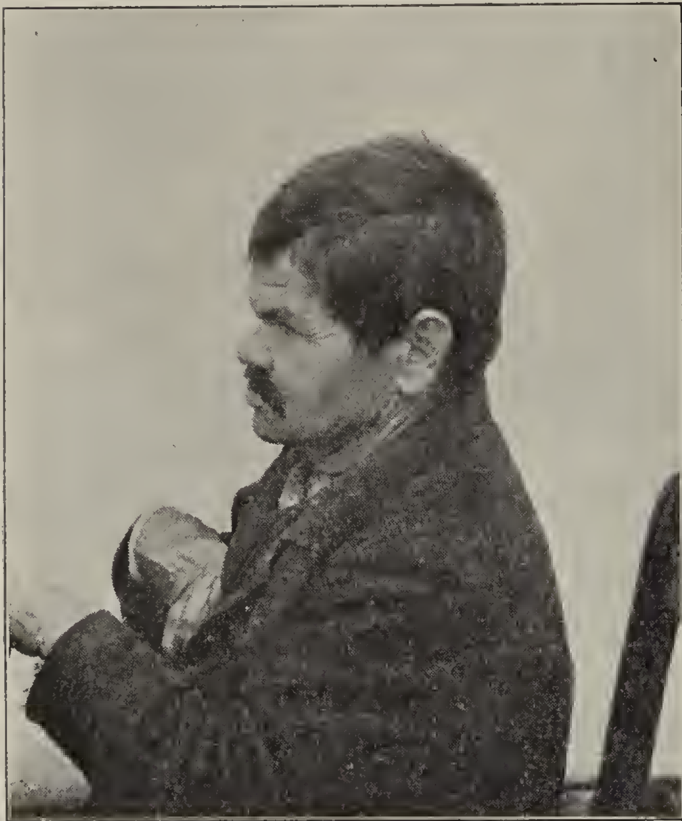
Fig. 43.



Kretine nach *E. Bircher*.

Vorsprung am Stirnbein, die stark vorspringenden Protuberantia occipitalis, den kolbigen Warzenfortsatz (Fig. 45). Die Körperportionen der Kretine, der verhältnismäßig längere Rumpf und die sehr kurzen Beine deuten ebenfalls auf eine in der frühen Kindheit eintretende Wachstumshemmung hin *(Flinker) (c)* (Fig. 46). Neben dem eigenartigen Zwergwuchs besteht noch eine auffallende Entwicklungshemmung des Genitalapparates, so daß dieser auf der infantilen Entwicklungsstufe stehen bleibt. Die Haut zeigt dieselben trophischen Störungen und dieselbe Beschaffenheit wie beim Myxödem (Fig. 47 u. 48). Am bezeichnendsten sind für die Kretine die Hemmung der geistigen Entwicklung, die Idiotie und die Störungen im Gebiete der Sinnestätigkeiten, vor allem die Taubheit, beziehungsweise Taubstummheit.

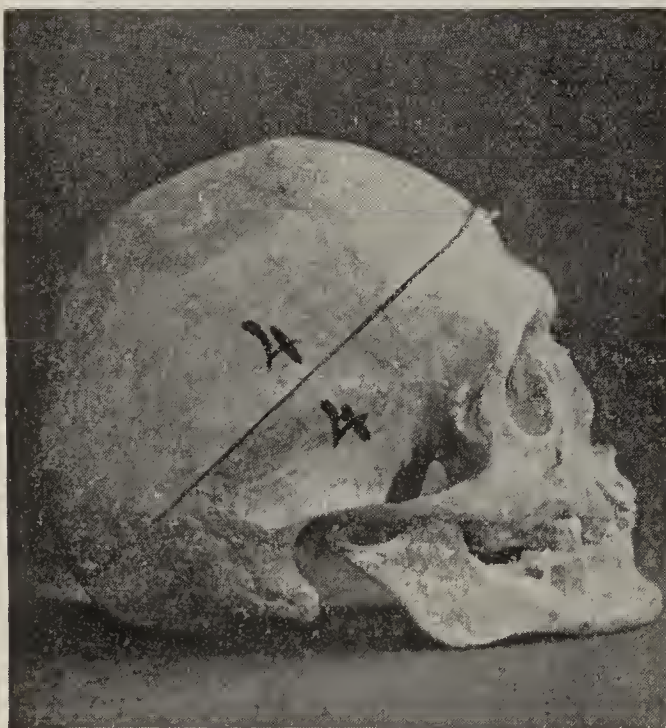
Fig. 44.



Kretin nach *E. Bircher*.

Der Stoffwechsel der Kretine steht nach *W. Scholz (b)* in auffallendem Parallelismus zum Myxödem. Unter Schilddrüsendarreichung ver-

Fig. 45.





Schädel eines Kretins nach *E. Bircher*.

halten sich aber die Kretine speziell im Stickstoffstoffwechsel anders als die Myxödematösen, eher ähnlich den an Morbus Basedowii leidenden

Individuen. Dennoch besteht wahrscheinlich kein prinzipieller Gegensatz zwischen Myxödem und endemischem Kretinismus, sondern man könnte schließen, daß in bezug auf den Stoffwechsel der Kretinismus schon hinter dem Myxödem liegt *(Scholz)*.

Eine besondere Beachtung verdient das Verhalten der Schilddrüse beim endemischen Kretinismus. Die diesbezüglichen Angaben der Literatur sind nicht ganz übereinstimmend. Es werden von den verschiedenen Autoren Fälle erwähnt, in welchen die Schilddrüse gefehlt hat. Nach *v. Wagner* soll dies sogar in 10% der Fälle bei den „Musterkretinen" zutreffen. Allerdings handelt es sich nur um intravitale Befunde, während bei der Obduktion bisher ein totaler Schwund einer bereits entwickelten Schilddrüse oder eine Schilddrüsenaplasie nicht nachgewiesen werden konnte. Fälle von kongenitalem Schilddrüsenmangel werden demnach in die Gruppe der kongenitalen Myxödeme nach *Pineles* einzureihen sein. Der gewöhnliche Befund bei Kretinen ist die kropfartige Entartung (Fig. 49), seltener eine Atrophie der Schilddrüse *(v. Eiselsberg)*. Dementsprechend finden sich teils strumöse Hypertrophien, teils einfache oder chronisch entzündliche Atrophien, zum Teil auch beide Prozesse nebeneinander im Schilddrüsenparenchym. *W. Scholz* hebt aber ausdrücklich hervor, daß sowohl in seinen als auch in einzelnen früher untersuchten Fällen noch funktionierendes Schilddrüsengewebe vorhanden war. Das histologische Bild der strumös entarteten Schilddrüse wird später noch ausführlich geschildert.

Fig. 46.



Kretin und Normalmensch gleichen Alters. Nach *Flinker*.

Fig. 47.



Kretin nach *v. Wagner*.

Über die Ursachen und das Wesen des endemischen Kretinismus sind eine kaum übersehbare Anzahl von Hypothesen aufgestellt worden. *St. Lager* erwähnt bereits im Jahre 1867 42 verschiedene Ansichten über die Genese des Kropfes und Kretinismus von 378 Autoren. Diese haben heute kaum mehr als historisches Interesse.

Angesichts der Ergebnisse des Tierexperimentes und der zahlreichen am Menschen gewonnenen Erfahrungen über die Folgen des Schilddrüsenmangels haben heute wohl alle Autoren die von *Kocher, v. Wagner* vertretene Anschauung akzeptiert, daß die Ursache der kretinistischen Degeneration in einer Funktionsstörung der Schilddrüse, einer Athyreosis chronica gelegen ist oder mit anderen Worten, daß ohne Schädigung der Schilddrüsenfunktion kein Kretinismus möglich ist.

Fig. 48.





24jährige jüdische Kretine von 110 *cm* Körperlänge mit ausgesprochenem Myxödem und genitaler Hypoplasie. Nach *Flinker*.

Nur darüber bestehen noch Meinungsdifferenzen, ob der endemische Kretinismus einfach mit einer Athyreosis identifiziert werden könne, und ob die Schilddrüsenerkrankung die primäre Ursache aller Symptome und nicht etwa selbst erst die Folge einer anderen, allgemeinen Degeneration sei.

W. Scholz (c) steht auf dem Standpunkte, daß Kretinismus und Athyreosis nicht ohneweiters identifiziert werden können und begründet dies erstens mit seinen Befunden von funktionierendem Schilddrüsengewebe bei Kretinen, ferner mit der Differenz im Stoffwechsel und im Verhalten der Kretine bei Schilddrüsendarreichung gegenüber schilddrüsenlosen Individuen. Nach der Ansicht von *Scholz* ist der endemische Kretinismus „eine mit zerebralen Schädigungen bisher unbe-

kannter Ursache gepaarte strumöse Entartung der Bewohner gewisser Territorien".

Zwischen den Folgen des totalen und partiellen Schilddrüsenmangels einerseits und dem endemischen Kretinismus andererseits bestehen tatsächlich Unterschiede, welche von verschiedenen Autoren mehr oder minder scharf betont worden sind. So hebt *Ewald (a)* in erster Linie den durchgreifenden Unterschied im Knochenwachstum hervor. Die Athyreosis bewirkt eine gleichmäßige Verzögerung der endochondralen Ossifikation und führt zum Zwergwuchs. Beim Kretin handelt es sich dagegen nach dem Röntgenbilde um eine ungleichmäßige Verzögerung und einen mißbildeten Knochenaufbau, wozu dann in einzelnen Fällen die prämature Synostose hinzutreten kann. Weiters ist auch im Verlaufe eine Differenz unverkennbar, denn die Krankheit der Kretine ist mit einer langen Lebensdauer vereinbar, sie bleibt nach einer gewissen Zeit stationär, während das Myxödem in allen seinen Formen progredient ist und zum Tode führt.

Fig. 49.



Kretin mit starkem Kropf. Nach *v. Bruns*.

Wichtiger als die weiteren klinisch-symptomatologischen Unterschiede ist die Tatsache der völlig verschiedenen Ätiologie. Bei dem endemischen Kretinismus sind, wie bereits in der Bezeichnung enthalten ist, gewisse territoriale Ursachen wirksam, es muß eine endemische Noxe, die bisher allerdings nicht näher bekannt ist, angenommen werden. Hierbei besteht die Möglichkeit, daß dieses schädliche Agens nicht allein die Schilddrüse, und vor allem nicht diese primär affiziert. Auf Grund solcher Erwägungen kommt *Ewald* zu dem Schlusse, daß der endemische Kretinismus „einen Zustand physischer und intellektueller chronischer Degeneration darstellt, der abhängig ist von lokalen Ursachen und einer durch sie herbeigeführten mehr weniger ausgesprochenen

Degeneration der Schilddrüse. Indem sich die letztere unter dem Einflusse der ersteren ausbildet, hat sie eine besondere typische Krankheitsform zur Folge, die als die Resultante beider eben genannten Faktoren anzusehen ist".

In der Ätiologie bestehen unzweifelhaft sehr innige Beziehungen zwischen dem endemischen Kretinismus und dem endemischen Kropf. Schon *Virchow* hat betont, „daß der eigentliche endemische Kretinismus regelmäßig auf Kropfterritorien vorkommt und daß wir keine Region auf der Erde kennen, wo Kretinismus in einer wirklich endemischen Verbreitung existierte, wo nicht zugleich Kropf in großer Ausdehnung vorhanden wäre". Außer dieser territorialen Zusammengehörigkeit beider Krankheiten sprechen noch eine Reihe von Tatsachen für den engsten ätiologischen Zusammenhang. So vor allem die von *Fodéré* (1800) hervorgehobene und seither fast ausnahmslos bestätigte Beobachtung, daß in den meisten Fällen von Kretinismus die Eltern selbst kretinistisch oder mit Kropf behaftet waren, zumindest aber in der Aszendenz ausnahmslos Kropf nachzuweisen war. Ein Bericht von *Flinker (b)* über den Kretinismus unter den Juden in der Bukowina liefert neuestens einen wichtigen Beleg hiezu. *Flinker* fand eine Anzahl von kretinischen Familien, deren Ahnen als normale Menschen in Gegenden eingewandert sind, wo endemischer Kretinismus herrschte. Die erste Generation hatte nur Kröpfe aufgewiesen, in der zweiten wurde der Kretinismus manifest (Fig. 50).

Fig. 50.



Mutter und Tochter, Jüdinnen, mit großem Kropf und Zeichen kretinischer Degeneration. Nach *Flinker*.

Fodéré meinte bereits, daß der Kropf der erste Grad einer Degenerationserscheinung sei, deren letzte Stufe der Kretinismus bildet. Und dieser Auffassung sind nicht nur die Mehrzahl der Beobachter stets gewesen, sondern sie wird auch heute noch allgemein angenommen. Es ist von *H. Bircher (a)* darauf hingewiesen worden, daß zwischen der Taubstummheit und dem Kretinismus ein enger Zusammenhang besteht. Es finden sich nicht nur bei zahlreichen Kretins Hördefekte verschiedener Abstufung, sondern es konnte auch gezeigt werden, daß die dichtesten Taubstummenherde mit den Kropfgebieten zusammenfallen und daß Taubstumme be-

sonders häufig (in 28—56%) Kröpfe haben und kretinistische Züge aufweisen (Fig. 51).

Endemischer Kropf, endemischer Kretinismus und endemische Taubstummheit bilden drei Krankheitsbilder der **kretinischen Degeneration**, welche eine identische territoriale Ausbreitung aufweisen und durch eine gemeinsame Ätiologie miteinander verknüpft sind.

Diese Krankheiten sind in bezug auf ihr Vorkommen an gewisse Territorien gebunden. Solche sind in Europa die Hochgebirge, vor allem das Gebiet der Zentralalpen, in Asien der Himalaja, in Zentralamerika die Kordilleren, in Afrika das Hochland. Aus genauerer Vergleichung der in Betracht kommenden Verhältnisse geht hervor, daß die Verbreitung dieser Endemien weder mit klimatischen noch mit meteorologischen Ursachen, sondern sicherlich nur mit der Bodenbeschaffenheit in Zusammenhang steht. *H. Bircher (b)* kam auf Grund eingehender Studien zu dem Schlusse, daß der endemische Kropf und die kretinische Degeneration nur auf marinen Ablagerungen, und zwar auf den marinen Sedimenten des paläozoischen Zeitalters (Silur, Devon, Karbon, Dyas), der triadischen Periode und der Tertiärzeit vorkommt und daß die aus dem Inneren der Erde glutflüssig aufgestiegenen und an der Oberfläche erstarrten Eruptivgebilde des krystallinischen Gesteins der archäischen Formationsgruppe, die Sedimente des Jura- und Kreidemeeres, des quaternären Meeres, sowie sämtliche Süßwasserablagerungen von Kropf frei sind. Aus den Untersuchungen von *Th. Kocher (b)* ergab sich zwar, daß diese Sätze gewisser Einschränkungen bedürfen, doch betont *Kocher* selbst in Übereinstimmung mit *Bircher*, daß „nicht die mineralogische Bodenbeschaffenheit, nicht die grob-chemische Beschaffenheit der Gesteine, sondern bestimmte, der geologischen Formation anhaftende Bodenverunreinigungen die Hauptbedeutung haben". Das einer bestimmten Bodenformation entstammende und durch spezifische Beimengungen verunreinigte Wasser ist es, dem man die Entstehung des Kropfes und des Kretinismus zuschreiben muß.

Fig. 51.



Endemischer Taubstummer nach *E. Bircher*.

In neuester Zeit studierte *E. Hesse* die Verbreitung des Kropfes im Königreich Sachsen und kommt zu dem Schlusse, daß aus seinen Befunden

mehrere Belege für einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Kropfes und der geologischen Formation anzutreffen sind. Die Verhältnisse der Schweiz können aber auf die endemischen Kropfbezirke Sachsens nicht ohne weiteres übertragen werden, denn *Hesse* fand im Gegensatz zu *Bircher*, daß in Sachsen gerade auf den Eruptivgesteinen (Muskovitgneis und Eibenstockergranit) der Kropf prozentual am häufigsten vorkommt, während andererseits die altpaläozoischen Sedimentgesteine der Silur-, Devon- und Karbonformation außerordentlich kropfarm sind. Seines Erachtens müßte auch die Zeit der Entstehung der verschiedenen Gebirge bei sonst annähernd gleicher Gesteinsbildung stets in Betracht gezogen werden. Die Richtigkeit der Trinkwassertheorie wird übrigens von *Hesse* selbst nicht bezweifelt.

Nach *C. Davidsohn (a)*, der den Kropf in der Provinz Schlesien endemisch und über das ganze Land, seine ebenen und gebirgigen Teile gleichmäßig verteilt fand, wäre das Wasser aus der Ätiologie des Kropfes auszuschalten. Seiner Meinung nach ist beim schlesischen Kropf, der übrigens im Gegensatz zum schweizerischen mit Kretinismus gar nichts zu tun hat, eine Verschleppung aus den bergigen Landteilen in die Ebene nicht anzunehmen, der Kropf sei vielmehr im Flachlande autochthon und seine Ursache bisher völlig unbekannt.

Taussig, der einen endemischen Kropf- und Kretinherd im Bezirk Srebrenica in Bosnien durchforscht hat, behauptet, daß geologisch dieser Bezirk und der fast kropf- und kretinfreie Nachbarbezirk Vlacenica eine der Trinkwassertheorie entgegengesetzte Beschaffenheit aufweist.

Die ätiologische Bedeutung des Trinkwassers kann kaum bezweifelt werden, wenn man die oft bestätigte Erfahrung berücksichtigt, daß das Trinken von Wasser aus bestimmten Quellen, den sogenannten Kropfbrunnen, in kurzer Zeit Kropf erzeugen kann und andererseits auch in kropfigen Gegenden Personen, welche das Kropfwasser vermieden haben, vom Kropf verschont geblieben sind.[1]) Direkt beweisend sind die Experimente im großen, welche einmal in der Gemeinde Bozel in der Tarantaise und ein zweites Mal in der Gemeine Rupperswil im Aargau mit der Einführung einer neuen Wasserleitung aus kropffreien Bodenschichten angestellt worden sind. Sie sind beidemal glänzend gelungen, indem die früher an Kropf und Kretinen sehr reichen Orte seit der neuen Wasserversorgung innerhalb von 20 Jahren nahezu kropf- und kretinfrei geworden sind.

Die zahlreich ausgeführten chemischen Analysen des Trinkwassers konnten allerdings bisher keine gesicherten Anhaltspunkte dafür erbringen,

[1]) *Breitner* teilt neuestens eine in dieser Richtung überzeugende Beobachtung mit. Bei sämtlichen Mitgliedern einer zehnköpfigen Familie, die durch mehrere Monate das Wasser eines Brunnens in Trautmannsdorf in Niederösterreich genossen hatte, trat Kropf auf. Nach Verbot des Trinkens dieses Wassers gingen die Schilddrüsenschwellungen auffällig rasch zurück (schon nach vierwöchentlicher Karenz wurde deutliche Abnahme beobachtet). Als später das Wasser wieder verwendet wurde, nahm der Kropfumfang wieder deutlich zu.

daß die chemische Zusammensetzung, etwa der Mangel oder der Gehalt an bestimmten Substanzen, wie an Jod, Phosphaten, Kalk oder Magnesiumsalzen, die kropferzeugende Eigenschaft des Wassers bedingt. Der hervorragende Geologe *Lepsius* hält jedoch die chemischen Wasseranalysen für einen aussichtsvollen Weg zur Ergründung der Kropfursache.

Die wiederholt gemachte Erfahrung, daß das Kochen des Trinkwassers in Kropfgegenden die Kropfbildung verhindere, schien darauf hinzuweisen, daß im Trinkwasser ein lebendes Agens, ein oder mehrere besondere Erreger wirksam sind. Für die Annahme, daß es sich bei der kretinischen Degeneration um eine Infektionskrankheit handelt, deren Erreger im Trinkwasser enthalten ist, konnte bisher ein Beweis nicht erbracht werden. Der direkte Nachweis von lebenden Erregern des Kropfes ist bis heute noch nicht gelungen. *Kolle,* der mit den neuesten Methoden der ätiologischen Forschung an das Studium der Frage herantrat, konnte weder in der Darmflora, noch in der strumös veränderten Thyreoidea, noch auch im Blute von Kropfkranken spezifische Erreger nachweisen. Auch seine Bemühungen, spezifische Stoffe mittelst der Immunisierung und der Immunitätsreaktionen oder durch die anaphylaktische Reaktion nachzuweisen, sind erfolglos geblieben. Versuche der Übertragung des Kropfes auf chirurgischem Wege waren gleichfalls negativ.

Auf Grund von epidemiologischen und klinischen Beobachtungen vertritt *v. Kutschera (a, d)* die Auffassung, daß es sich bei der Entstehung des Kropfes und Kretinismus um eine Kontaktinfektion handelt. Ihm schließt sich *Taussig* an. Es wird von diesen Autoren darauf hingewiesen, daß bei den Kropfepidemien vielfach nicht nur einzelne Individuen, sondern auch Familien und Bevölkerungsschichten in verseuchten Gegenden verschont bleiben, obwohl sie dasselbe Wasser trinken. Nach *Taussig* ist beispielsweise die eingewanderte Bevölkerung in Bosnien, die infolge der sozialen, sprachlichen und religiösen Unterschiede außer Kontakt mit den Einheimischen ist, auch in Kropfgegenden fast vollkommen kropf- und kretinfrei. Die Epidemien betreffen auch in Kropforten zumeist die Bewohner desselben Hauses, ja derselben Stockwerke und beispielsweise in den Kasernen wird nur eine bestimmte Kompagnie oder ein Bataillon mit Ausschluß der Offiziere, welche auswärts wohnen, vom Kropf befallen.

Nach *v. Kutschera* spielt das Wasser nicht die Rolle eines direkten Vermittlers bei der Übertragung des Kropfes, sondern diese kommt innerhalb eines engen Berührungskreises durch direkte Kontaktinfektion zustande. Hierfür spricht das Vorkommen des Familienkretinismus, seine Beobachtung, daß man die Entwicklung des Kretinismus in Kretinfamilien mit Sicherheit verhüten kann, wenn man die neugeborenen Kinder, deren Geschwister alle Kretins sind, bald nach der Geburt aus dem Kretinhause bringt und in einem anderen Hause erziehen läßt. Es ist gar nicht notwendig, sie an einen kropf- und kretinfreien Ort zu bringen, es genügt auch die Überführung in ein kretinfreies Nachbarhaus desselben Ortes. Er konnte auch eine direkte Übertragung von dem Menschen auf

das Tier an Hunden, welche mit Kropfigen oder Kretinen in enger Gemeinschaft gelebt haben, nachweisen.

Taussig hält den Kropf für das Endprodukt einer Infektion und nimmt an, daß das infektiöse Agens durch den Speichel in den Organismus tritt, im betroffenen Individuum eine Reihe von Veränderungen herbeiführt, die wegen ihrer Geringfügigkeit sowohl dem Kranken als auch dem Arzte entgehen. Die Struma selbst ist nur das Produkt der Abwehr der Schilddrüse gegen die Infektion. In bezug auf den Kretinismus nimmt er an, daß die mit dem Kropfgift infizierten graviden Mütter je nach der Intensität der Infektion abortieren, tote, frühgeborene oder lebensschwache Kinder zur Welt bringen. Die späteren lebensfähigen Kinder sind Kretins, und zwar nimmt die Intensität des Kretinismus meist allmählich ab, so daß die letztgeborenen Kinder gewöhnlich schon normal sind. Nur wenn eine Spätinfektion der Mutter erfolgt, sind die ersten Kinder normal und die Kretins werden in unmittelbarer Aufeinanderfolge geboren. Der Vater selbst ist, ob kropfig oder kretinisch, auf die Nachkommenschaft ohne Einfluß.

Die Annahme *Taussig*s, daß der Kretinismus angeboren sei, wird wohl durch zahlreiche Erfahrungen gestützt und das Vorkommen von Kropf in der Aszendenz allgemein angegeben. Daß aber bei der Entstehung des Kretinismus dem Kropf der Mutter eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, ist keineswegs sichergestellt. Die erwähnten Erfahrungen *v. Kutschera*s über die Verhütung des Kretinismus beim Neugeborenen und seine wiederholte Beobachtung des späteren Auftretens des Kretinismus bei 8—10jährigen Kindern, die sich bis dahin vollkommen normal entwickelt haben, sprechen dagegen. Beim Kretinismus handelt es sich offenbar um eine hereditär erworbene, degenerative Anlage, auf deren Grundlage dann durch die spezifische Noxe die kretinische Degeneration erzeugt wird. In den von *v. Kutschera* und *Taussig* herangezogenen Beobachtungen können kaum Anhaltspunkte, geschweige denn Beweise dafür erblickt werden, daß es sich hierbei um die direkte Übertragung, um eine Infektion handelt. Alle Fälle scheinbarer Kontaktinfektion finden darin ihre Erklärung, daß in den Gegenden, wo Kropf und Kretinismus endemisch vorkommen, alle Individuen der gleichen Schädlichkeit ausgesetzt sind. Wie *v. Wagner* richtig hervorgehoben hat, müßte man, um eine solche Theorie zu stützen, den Weg des Experimentes betreten und in einer sicher kropflosen Gegend sicher kropflose Tiere mit kropfigen Individuen zusammenbringen und so den Kropf zu erzeugen suchen. Das ist bisher nicht geschehen.

Die in mancher Richtung sicherlich interessanten Beobachtungen der genannten Autoren sind wohl um so weniger imstande, die Trinkwassertheorie zu widerlegen, als diese bereits in einer Reihe von experimentellen Erfahrungen eine wesentliche Stütze gewonnen hat.

Tränkversuche mit Kropfwässern an Tieren, die in Kropfgegenden häufig mit Kröpfen behaftet sind, liegen schon von früher vor, ihre Ergebnisse sind jedoch nicht eindeutig. *Lustig (b)* und *Carle* konnten bei

einem Pferde und einem jungen Hunde — dem einzigen aus einer Serie von 13 Tieren — durch fortgesetzte Tränkung mit Kropfwasser aus dem Aostatale eine langsam progressive Vergrößerung der Schilddrüse erzeugen, welche zurückging, als man den Tieren statt des genuinen filtriertes Wasser gab.

Versuche von *Grassi* und *Munaron* ergaben widersprechende Resultate. Hunde aus kropffreier Gegend, in kropfverseuchte Orte gebracht, bekamen Kröpfe, auch wenn sie mit gekochter Nahrung und gekochtem Wasser gefüttert wurden, während andere mit ungekochtem Kropfwasser getränkte und mit dem Filtrationsrückstand von solchem Wasser gefütterte Tiere kropffrei blieben. Nachdem aber Hunde, welche in Räumen gehalten wurden, in denen reichlich feuchtes Erdreich und faulendes Material aus einer kropfverseuchten Gegend abgelagert war, zweifellose Kropfentwicklung aufwiesen, gelangten *Grassi* und *Munaron* zu dem Schlusse, daß man die Ursache von Kropf und Kretinismus in Giften zu suchen habe, welche von einem spezifischen Mikroben abstammen, der nicht im Körper, sondern frei in der Außenwelt, in feuchtem Material, mit Vorliebe im Erdreich lebt. Diese Gifte gelangen mit verschiedenen Vehikeln, vielleicht auch mit dem Trinkwasser durch den Verdauungskanal in den Körper.

v. Wagner und *Schlagenhaufer* konnten bei jungen Hunden mit dem angereicherten Niederschlage des Wassers eines Kropfbrunnens in Zeltweg (Steiermark) keine Kropfentwicklung erzielen.

Die in der Literatur vorliegenden Angaben *(Halsted, Lanz, Marine* und *Lenhart)*, daß die Nachkommenschaft von weiblichen Tieren mit reduzierter Schilddrüse häufig Kröpfe, mangelhaft funktionierende Schilddrüsen und sogar kretinoiden Typus aufweisen kann, fanden bei der Nachprüfung durch *v. Wagner* und *Schlagenhaufer* keine Bestätigung.

Diese Autoren bringen sehr interessante Beiträge zur Frage des endemischen Kretinismus bei Tieren. Während Kröpfe bei verschiedenen Tierarten (Schwein, Kalb, Hund) ein keineswegs seltenes Vorkommnis bilden, sind die Berichte über die Erkrankungen von Tieren an Kretinismus äußerst mangelhafte. *v. Wagner* und *Schlagenhaufer* geben Beschreibungen und sehr instruktive Abbildungen von fünf selbst beobachteten Hundekretins. Die plumpe Gestalt, der breite und kurze Schädel, die trockene, schuppige Haut, der gewöhnlich unbehaarte Schwanz, das mangelhafte Gehörvermögen, die Apathie, die trägen und unbeholfenen Bewegungen, die geringe Freßlust und der verlangsamte Stoffwechsel sind auffallende Kennzeichen kretinistischer Hunde. Einen charakteristischen Befund bietet die Haut bei der mikroskopischen Untersuchung in der reichlichen Einlagerung einer bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung sich blau färbenden Substanz, welche sich von der roten Farbe der Bindegewebsbalken scharf abhebt. Dieselbe blaugefärbte, mit Karbolthionin sich hellrot färbende Substanz konnte auch in der Haut von thyreoidektomierten Ziegen nachgewiesen werden. Die Schilddrüsen solcher Tiere sind in ihren Dimensionen von der Norm kaum abweichend und zeigen auch histologisch keine nennenswerten Veränderungen, sie sind reichlich kolloidhaltig, haben ein

niedriges Follikularepithel, zeigen jedoch keine Degenerationserscheinungen. Die Thymus bietet die Zeichen frühzeitiger Involution dar. Durch Fütterung mit Schilddrüsensubstanz konnten die klinischen Symptome des Kretinismus ebenso wie die Hautveränderungen zum Schwinden gebracht werden. Das Aussetzen der Schilddrüsenmedikation hatte wieder das Auftreten kretinistischer Symptome im Aussehen und Benehmen der Hunde und der typischen Hautalterationen zur Folge.

Aus den Ergebnissen der neuen experimentellen Kropfforschung wären folgende hervorzuheben:

Mc Carrison konnte mit dem ungekochten Filtrationsrückstande von Kropfwasser bei Hunden nach einer Inkubationsdauer von 10—15 Tagen experimentell Kröpfe erzeugen. Seiner Auffassung nach ist ein im menschlichen Magendarmkanal schmarotzender Mikroorganismus als Ursache des Kropfes zu betrachten, doch ist es ihm nicht gelungen, durch wässerige Auszüge aus den Faezes kropfkranker Menschen bei Hunden Kröpfe hervorzurufen.

In *Répins* Versuchen mit dem Wasser eines Kropfbrunnens von Saint-Jean-de-Maurienne war nicht nur das native, sondern auch das wenige Minuten auf 100° erhitzte Wasser bei Ratten kropferzeugend. Doch betrachtet der Experimentator selbst die Dauer der Erhitzung als ungenügend für die Inaktivierung des kropferzeugenden Agens, das seiner Ansicht nach eine kolloidale Substanz darstellt.

Von entscheidender Bedeutung sind die Versuchsresultate von *Wilms* und *E. Bircher*. *Wilms* hat durch Darreichung von Wasser aus Kropfbrunnen bei Ratten Hyperplasie der Schilddrüse im Sinne einer echten Kropfbildung erzielen können. Das kropfmachende Agens ging durch Berkefeldfilter hindurch; es ertrug Temperaturen bis 70°, während es bei 80° zerstört wurde. Er schließt aus diesen Versuchen, daß es sich nicht um einen lebenden Kropferreger, sondern um einen toxischen Stoff handelt, herrührend von organischen Substanzen. Nach der Auffassung von *Wilms* muß sich die Fauna der Meeresgebiete beim Sedimentieren und Eintrocknen der Meere in den Ablagerungen deponiert haben. Das Wasser, das durch diese mit organischen Substanzen imprägnierten Gesteine läuft, kann Zersetzungsprodukte dieser organischen Substanzen lösen und mitschwemmen. Diese im Sinne von Toxinen oder Fermentstoffen im Wasser vorhandenen Produkte könnten die Ursache der Kropfbildung sein.

E. Bircher (g, i, k) gelang es, durch Verfütterung von Kropfwasser (Aarauer und Rupperswiler Kropfbrunnen) bei Affen, Hunden und insbesondere bei Ratten Kröpfe zu erzeugen. Die histologische Untersuchung ergab eine allgemeine, gleichmäßige Hyperplasie der Schilddrüse sowie das Vorhandensein von nodösen Strumen mit Zeichen der Degeneration. Bei den kropfigen Ratten war fast regelmäßig eine Vergrößerung des Herzens (erhebliche Gewichtszunahme und Wandverdickung) zu konstatieren.

Auch *Bircher* fand, daß filtriertes Wasser in gleicher Weise kropfbildend wirkt, während der Filtrationsrückstand unwirksam ist. Die kropfbildende Noxe kann nur durch Kochen zerstört werden.

Nach der Auffassung *Birchers* ist das kropferzeugende Agens im Wasser präformiert. Geht ein Wasser durch Schichten der Molasse oder der Trias, so erhält es seine kropferzeugende Eigenschaft, läuft es durch Süßwasser- oder terrestrische Gesteinsbildungen, so wird das Agens im Gestein zurückgehalten. Steriles Wasser bekommt bei Durchtritt durch kropferzeugende Gesteinsschichten nicht die Eigenschaft, Kröpfe zu erzeugen, dagegen ist es möglich, kropferzeugendes Wasser durch Filtration durch kropffreie Gesteine unwirksam zu machen.

In Fortsetzung seiner Studien konnte *Bircher (m, o)* in neuen Versuchsreihen wieder mit dem durch Berkefeldtonkerzen filtrierten Wasser von Kropfquellen bei Ratten Kröpfe erzeugen und damit die Annahme, daß das kropferzeugende Agens nicht in einem lebenden Organismus, sondern in einem Toxin organischer Natur zu suchen ist, weiterhin bestätigen. *Bircher* zieht den Einwand, daß das Berkefeldfilter nicht für alle Mikroorganismen dicht sei, selbst in Erwägung, glaubt jedoch, denselben auf Grund seiner neueren Versuche ablehnen zu können, denn es zeigte sich, daß die mit dem Filterrückstande gefütterten Ratten kretinähnliche Wachstumsstörungen aufwiesen, denen bei lange Zeit hindurch fortgesetzter Tränkung mit sterilem Wasser oder Milch nebst Filterrückstand auch mäßige Vergrößerungen der Schilddrüse folgten. Aus diesen Versuchen konnte geschlossen werden, daß im Filterrückstande ein Agens, vielleicht ein Mikroorganismus sich befindet, das die strumigene Noxe an das Wasser abgibt, während es selbst allein nicht imstande ist, Struma zu erzeugen.

In einer anderen Versuchsreihe zeigt *Bircher,* daß das einer triadischen Formation, dem Muschelkalk, entstammende Wasser von Asp kropferzeugend wirkt und daß das kropferzeugende Agens durch Juragesteinpartikel gebunden und so das Wasser unschädlich gemacht wird.

Die wichtigste Versuchsreihe *Birchers* ist jene, in welcher festgestellt wird, daß bei der Dialyse eines Kropfwassers nur das im Dialysator zurückbleibende Wasser kropferzeugend wirkt. Es wird damit der Beweis erbracht, daß das Kropftoxin sich in kolloidem Zustande befindet und daß die Kropfwässer als kolloidale Lösung im Sinne *Grahams,* als ein Hydrosol zu betrachten sind. Das Kropfhydrosol dürfte allem Anscheine nach in den Gesteinsformationen selbst entstehen. Durch die Untersuchungen von *Bircher,* dessen histologischen Befunde allerdings von *Davidsohn* als unzureichend für seine Beweisführung betrachtet werden, wird die Kropffrage zu einem kolloid-chemischen Problem und wir können seinen in Aussicht gestellten weiteren Versuchen mit Spannung entgegensehen.

Von den mineralischen Bestandteilen der kolloiden Wässer können manche in kolloidalem Zustande auftreten und könnten als solche bei der Kropferzeugung eine Rolle spielen. Auf dieser Erwägung beruht eine noch im Gange befindliche Versuchsreihe, welche ich in Gemeinschaft mit Kollegen *Pick* unternommen habe.

Substitutionstherapie.

Nicht nur für das Verständnis der Schilddrüsenphysiologie wichtig, sondern auch für **die erfolgreiche Bekämpfung der Ausfallserscheinungen** überaus bedeutungsvoll sind die Ergebnisse jener Bestrebungen, in welchen eine Substitution der Schilddrüse versucht wurde.

Die Angaben über Transplantation der Epithelkörper und über Schilddrüsenzufuhr bei der Tetania fanden bereits eine ausführliche Besprechung. Hier soll nur auf jene Angaben Bezug genommen werden, welche die **Transplantation** der Schilddrüse selbst betreffen.

Im Anschlusse an die Versuche von *Schiff* und *v. Eiselsberg* ist die Überpflanzung der Schilddrüse wiederholt *(Carle, Ribbert, Ferratti, Fano* und *Zanda, Zuccaro, Bouchard, Lamari* und *Sgobdo, Cannizzaro, Ughetti, Ferrari, Sultan, Pantaleone, Enderlen)* bei den verschiedenen Tierarten und in mannigfach variierter Anordnung der Auto-, Homoio- und Heterotransplantationen versucht worden. Als Implantationsstelle wurde das präperitoneale oder subkutane Gewebe am häufigsten benützt. Die Subkutis und das Peritoneum werden als besonders günstige Einpflanzungsstellen für kleine Schilddrüsenstücke neuerdings von *Carraro, Ribbert, Tereschkowitsch* empfohlen. Um die transplantierte Schilddrüse unter besonders günstige Zirkulationsverhältnisse zu bringen, wählte *Payr* die Milz als Implantationsstelle. *Kocher* machte den Vorschlag, die an die Epiphysenlinie grenzende spongiöse Substanz der Röhrenknochen, die Metaphyse der Tibia als Einpflanzungsort zu benützen und *Sermann* teilte die Ergebnisse solcher Einpflanzungsversuche mit. Über die Erfolge präperitonealer Transplantationen der Schilddrüsen bei Kaninchen berichtete *Salzer.*

Was zunächst die Einheilung des transplantierten Organes betrifft, so konnte von fast sämtlichen Untersuchern festgestellt werden, daß die Schilddrüse zunächst einem Degenerationsprozesse unterliegt, welcher in der Peripherie geringer, gegen das Zentrum immer intensiver wird und hier sogar zu einer vollständigen Nekrose führt. Von der Peripherie her dringen Blutgefäße in das Organ ein und man findet zunächst eine relativ gut erhaltene Randzone, daran anschließend eine Granulationszone und das nekrotische Zentrum. Die Regeneration geht von den peripheren Follikeln aus, und es entstehen Gruppen und Stränge von epithelialen Zellen, die sich zu Follikeln umbilden. An Stelle des Granulationsgewebes trifft man später nur Drüsensubstanz, während im nekrotischen Zentrum eine bindegewebige Narbe entsteht. Schließlich mit der zunehmend besseren Vaskularisation zeigt das vollkommen eingeheilte Organ denselben Bau, wie die normale Schilddrüse.

Wie *Cristiani (k, r, y)* zeigen und *H. Salzer (b)* bestätigen konnte, besteht ein Unterschied in der Einheilung der Schilddrüse beim thyreopriven und beim normalen Tier. Sie geht beim schilddrüsenlosen Tier viel rascher vor sich. Die Vaskularisation ist viel stärker, so daß ungefähr 3 Wochen nach der Transplantation eine große, in mächtiger Proliferation befindliche Drüse

vorliegt, während beim normalen Kontrolltier dieses Stadium erst ungefähr in 7—8 Wochen erreicht wird. Die Unterschiede gleichen sich erst nach 5 bis 6 Monaten aus. Diese raschere und bessere Einheilung erfolgt offenbar infolge der rascheren und besseren Gefäßversorgung beim schilddrüsenlosen Tier. Die frühzeitige funktionelle Inanspruchnahme des Organes ist also für die Einheilung von Bedeutung. *Cristiani* konnte zeigen, daß bei partiell thyreoidektomierten Ratten implantierte Schilddrüsenstücke gut einheilen, während bei mit Thyreoidintabletten gefütterten Tieren an den Implantationsstellen nur Narbengewebe ohne jede Schilddrüsenstruktur zu finden ist und meint, der Bedarf des Organismus an Schilddrüsenfunktion erleichtert und beschleunigt die Regeneration des überpflanzten Gewebes. Die schöne, große implantierte Drüse beim thyreopriven Tier kann mit *Salzer* als vikariierend hypertrophisch betrachtet werden.

Entsprechend der guten Einheilung der transplantierten Schilddrüse sind auch die Resultate in bezug auf die Funktion durchaus günstige. In der ersten Zeit nach der Überpflanzung kann das implantierte Organ nur als chemisches Depot wirksamer Schilddrüsenstoffe betrachtet werden; späterhin mit der zunehmenden Regeneration wird der Pfröpfling die Funktion des Organes vollkommen übernehmen können. Dementsprechend bleiben Tiere, denen ein Schilddrüsenlappen z. B. in die Milz implantiert, der Rest des Organes aber exstirpiert wurde, monatelang am Leben, ohne irgendwelche krankhafte Störungen zu zeigen *(Payr)*. Erst nach der Exstirpation der Milz, in welche die Schilddrüse implantiert war, konnte bei einigen Tieren postoperative Tetanie (offenbar wegen der Mitentfernung der Epithelkörperchen), sowie thyreoprive Kachexie: starke Abmagerung, Struppigwerden des Felles, Ausfallen der Haare beobachtet werden.

Ein besonderes Interesse verdient die Mitteilung *Payr*s, der zufolge bei einem 6jährigen Kind mit schwerem infantilen Myxödem, das $3^1/_2$ Jahre vergeblich mit Schilddrüse gefüttert wurde, die Verpflanzung eines großen Stückes von der Mutter des Kindes frisch entnommenen Schilddrüsengewebes in die Milz eine bemerkenswerte Besserung in somatischer und intellektueller Richtung zur Folge hatte. Der Erfolg war jedoch nicht andauernd; es kam nach ungefähr 3 Jahren zu einem Rückschlage besonders in psychischer Beziehung. *v. Bramann* berichtete über erfolgreiche Implantationen von kleinen Schilddrüsenstücken in die Tibia bei 3 Fällen von infantilem Myxödem. (Kurze Beobachtungsdauern.)

E. Bircher (c) hat bei drei Kretinen feine Platten normal scheinenden Schilddrüsengewebes junger Individuen unter allen Kautelen in die Subkutis am Halse und am Kopfe eingepflanzt. Die Stückchen heilten anstandslos ein, begannen aber schon nach einiger Zeit kleiner zu werden und waren nach 2—3 Monaten völlig verschwunden. In einem Falle wurde ein kleiner Rest nach 7 Wochen exzidiert und es zeigte sich, daß die Epithelien und das Stroma geschwunden waren, während das Kolloid sich der Resorption gegenüber ziemlich widerstandsfähig erwies. Die Symptome des Kretinismus wurden bei allen 3 Beobachtungen auch nicht im geringsten beeinflußt.

Die Transplantation gesunden Schilddrüsengewebes zu therapeutischen Zwecken wird nach diesen Erfahrungen vielleicht in besonders geeigneten Fällen und nur beim völligen Versagen der medikamentösen Substitution in Betracht gezogen werden können. Wie *Salzer* überzeugend dartut, wird das subkutane oder präperitoneale Gewebe als Implantationsstelle zu benützen sein, nachdem auch bei dieser Art der Einpflanzung die Kolloidabfuhr eine ausreichende ist und die Vaskularisation zumindest gleich, wenn nicht sogar reichlicher wird wie in der an normaler Stelle befindlichen Drüse. Nachdem, wie *Cristiani* richtig bemerkt hat, die Transplantationen zu therapeutischen Zwecken wahrscheinlich wiederholt werden müssen, verdient die subkutane oder präperitoneale Implantation zweifellos einen Vorrang gegenüber den Einpflanzungen in die Milz oder in den Knochen.

In neuerer Zeit ist die Transplantation eines ganzen Schilddrüsenlappens mit Hilfe der Gefäßnaht zuerst von *Carrel* angegeben, dann von *Stich* und *Makkas,* von *Enderlen* und *Borst* zunächst in Tierversuchen erprobt worden. Diesen Autoren gelang es, einen Schilddrüsenlappen auf die andere Halsseite oder auch in die Milz mit Hilfe der Gefäßnaht zu überpflanzen. Das Organ erfüllte seine physiologische Funktion und blieb auch in seiner Struktur längere Zeit hindurch gut erhalten. Homoiotransplantationen von Hund auf Hund gelangen nicht. *Enderlen* und *Borst* haben auch die Thyreoideatransplantation von Mensch zu Mensch bei drei Kretinen mittels der Gefäßnaht ausgeführt. Die Implantation gelang, aber das Stück verkleinerte sich rasch und ging einer völligen Resorption entgegen. Es scheint somit, daß auf diesem Gebiete auch die Gefäßnaht bisher keine weiteren Fortschritte gebracht hat.

Die chirurgische Substitution wird unter diesen Umständen stets nur eine beschränkte Anwendung finden, um so mehr, als wir gerade bei der Schilddrüse in der glücklichen Lage sind, einen Ersatz der Organfunktion auf medikamentösem Wege erzielen zu können.

Die **Substitutionstherapie durch Zufuhr von Extrakten** und mehr oder weniger gereinigten Präparaten aus der Schilddrüse bei allen jenen krankhaften Störungen, welche auf einen Wegfall der Schilddrüsentätigkeit bezogen werden können, verdient nicht nur ein großes theoretisches Interesse, sondern erlangte auch eine große praktische Bedeutung. Die in ziemlich großer Anzahl vorliegenden Tierversuche sind allerdings größtenteils unverwertbar, denn bei der Beurteilung der substitutiven Wirkung ist fast ausschließlich die postoperative Tetanie in Betracht gezogen worden. Nach den früheren Erörterungen wird es nicht auffällig erscheinen, daß weder die einzelnen isolierten Präparate, noch auch die fortgesetzte Zufuhr von frischen, ganzen Schilddrüsen imstande sind, den ganzen Schilddrüsenapparat dauernd zu ersetzen, d. h. die Tiere nach der totalen Thyreoparathyreoidektomie am Leben zu erhalten.

Was nun die durch den Ausfall der Schilddrüse selbst bedingten krankhaften Veränderungen, vor allem die Wachstumsstörungen bei jungen

Versuchstieren anbelangt, liegen einige Angaben vor, in welchen über eine günstige Beeinflussung der Wachstumsstörungen bei thyreoidektomierten Tieren durch Zufuhr von Schilddrüsenextrakten berichtet wird. So konnten *Pick* und *Pineles (c)* an thyreopriven Ziegen zeigen, daß die Verfütterung von Schweineschilddrüsen und von Jodthyreoglobulin die Ausfallserscheinungen aufzuheben vermag. In letzter Zeit habe ich ein entsprechend den im Handel vorkommenden Fleischpräparaten bereitetes Püree aus frischen Rinderschilddrüsen bei thyreopriven Hunden mit gutem Erfolg verwendet.

Nach *Coronedi (a, f)* sollen künstliche organische Halogenverbindungen, dijod- und dibromstearinsäurehaltige Fette in derselben Weise die Thyreoidea und die Parathyreoidea funktionell vollkommen ersetzen können, wie die aus der Schilddrüse enthaltenen Jodverbindungen. Die mit solchen Fetten vorbehandelten Tiere sollen sogar eine, wenn auch zeitlich beschränkte Immunität gegen die Wirkung der nachfolgenden Thyreoparathyreoidektomie erwerben und beispielsweise die sonst konstante Hypertrophie der Hypophyse stets vermissen lassen.

Nach *Pick* und *Pineles* haben die nach zweitägiger Pepsin-Salzsäureverdauung aus Schweineschilddrüsen gewonnenen, sekundären Albumosen nur eine geringe Wirkung auf die thyreopriven Krankheitserscheinungen. Primäre Albumosen und die Produkte langdauernder Pepsin- und Trypsinverdauung sind wirkungslos. Die Autoren fanden auch das Jodothyrin wirkungslos, so daß ihre Versuche gegen die Annahme sprechen, daß das Jodothyrin die einzig wirksame Substanz der Schilddrüse sei.

Walter (c) konnte die nach Schilddrüsenexstirpation auftretende Hemmung der Regenerationsvorgänge an peripheren Nerven durch Fütterung von Schilddrüsenstoffen, in geringerem Ausmaße auch durch Zufuhr von Jodothyrin, beziehungsweise Jodipin beheben.

Für die Beurteilung des Wertes der Substitutionstherapie besitzen wir ausgedehnte Erfahrungen am Menschen. Seitdem von *G. R. Murray* (1891) die subkutane Injektion von sterilen Glyzerinextrakten der Schilddrüse, bald darauf von *Howitz, Mackenzie, Fox* die Darreichung der Schilddrüse per os in die Therapie des Myxödems eingeführt wurde und durch diese Medikation geradezu überraschende Erfolge erzielt worden sind, gehören die Schilddrüsenpräparate zu den unentbehrlichen Bestandteilen des Arzneischatzes. Die Schilddrüsenstoffe bilden spezifische Heilmittel für alle jene Krankheitszustände, welche durch ein Fehlen oder ungenügende Funktion der Schilddrüse entstanden sind.

Man verwendet getrocknete Schilddrüsen von Schafen, Kälbern oder flüssige und trockene Extrakte, letztere in Pulver- oder Tablettenform, sowie das Jodothyrin in Mischungen mit Zucker. In neuester Zeit wird aus Amerika ein angeblich besonders wirksames Schilddrüsenpräparat Thyroprotein *(Beebe)* in den Handel gebracht.

Auf Grund meiner Erfahrungen im Tierversuch wäre auch die Verwendung frischer Schilddrüsen in Püreeform bei Menschen zu versuchen.

Eklatante Erfolge erzielte *Kocher* bei der Kachexia strumipriva. Die ununterbrochene Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten per os kann das Auftreten der Kachexie verhindern und den vollständigen Ausfall der Schilddrüse vollgültig auf Jahre und Jahrzehnte ersetzen. Diese Substitutionstherapie wird jahrelang ohne Schaden vertragen. Solche Individuen sind ebenso vollkommen leistungsfähig, wie die „glücklichen Besitzer einer Thyreoidinfabrik" im eigenen Körper. Doch treten sofort Krankheitssymptome auf,

Fig. 52.





A *B*

Myxödematöse Frau nach *J. A. Andersson.* (*Tigerstedt,* Lehrb. d. Phys.) *A* vor der Behandlung. *B* 7 Monate später.

wenn der schilddrüsenlose Mensch die Zufuhr der Schilddrüsenpräparate auch nur für einen Tag aussetzt.

Beim Myxödem sind die Erfolge der Schilddrüsenmedikation nicht minder eklatante, indem mitunter schon sehr bald, manchmal allerdings erst nach monatelang fortgesetzter Zufuhr von Schilddrüse, eine Rückbildung aller Symptome eintritt (Fig. 52). Die Hautschwellung geht zurück und damit verlieren die Patienten ihren gedunsenen Habitus. Die Schweißsekretion setzt wieder ein, die Haare wachsen frisch und an normalen Stellen. Die früher subnormale Körpertemperatur erhebt sich wieder, die Genitalfunktionen kehren zurück, bei Frauen stellen sich die menstruellen Blutungen neuerdings ein. Die Apathie und Interesselosigkeit schwindet,

das ganze Verhalten ändert sich derart, daß der Kranke ein anderer Mensch geworden zu sein scheint.

Beim infantilen Myxödem sind die Wirkungen der Schilddrüsenfütterung geradezu überraschende (Fig. 53). Wird die Medikation auf längere Zeit ausgesetzt, dann wird die fortschreitende Besserung gehemmt und später von einem neuerlichen Auftreten der Krankheitserscheinungen abgelöst. In Fällen von inkompletem Myxödem, wo nur ein Zurückbleiben im Wachstum, übermäßige Fettentwicklung, ungenügende Behaarung, genitale Minderentwicklung und ähnliche Zeichen der Hypofunktion der Schilddrüse bestehen, bleibt der Erfolg der Schilddrüsenmedikation auch nicht aus, wenn er auch erst nach längerer Zeit eintritt (Fig. 54).

Beim infantilen Myxödem und Kretinismus, wo neben den Symptomen des Myxödems noch die Wachstumshemmung besonders ausgesprochen ist, beobachtet man nach der Schilddrüsenfütterung auch ein überraschendes, bei Kretinen zuweilen noch in vorgerückten Jahren einsetzendes Längenwachstum.

Für eine systematisch durchgeführte Schilddrüsenbehandlung beim endemischen Kretinismus ist insbesondere *v. Wagner* in der wärmsten Weise eingetreten. Nach seinen auf mindestens 5—6 Jahre sich erstreckenden Erfahrungen wird der Kretinismus in allen Graden auch noch im vorgeschrittenen Alter durch die Behandlung mit Schilddrüsensubstanz günstig beeinflußt. In leichteren Fällen kann eine volle Heilung erzielt werden, welche auch bestehen bleibt, wenn nach längerer Behandlung die weitere Zufuhr von Schilddrüse eingestellt wird. In den schweren Fällen, welche spät zur Behandlung kommen, erstreckt sich die Besserung auf einzelne Symptome. Bei zu großen Dosen kann man auch Mißerfolge verzeichnen *(W. Scholz)*. Die in der Steiermark seit dem Jahre 1907 auf Staatskosten durchgeführte Behandlung der Kretins mit Schilddrüsentabletten ergab ein in jeder Beziehung befriedigendes Ergebnis *(v. Kutschera)*. In 85·7% der Fälle konnte ein Längenwachstum zuweilen sogar noch nach Abschluß der Wachstumsperiode, in 42·8% eine erhebliche Besserung aller kretinistischen Symptome und in weiteren 48·6% eine auf einzelne Symptome sich erstreckende deutliche Besserung nachgewiesen werden. Die von *v. Kutschera* mitgeteilten Fälle sind äußerst instruktiv. Beispiele in Fig. 55—57.

Analoge Beobachtungen machte *Eysselt v. Klimpély*, der die Kretinbehandlung in Mähren leitete. Günstige Erfolge mit der Schilddrüsenbehandlung erzielte auch *Magnus-Levy (f)* bei elsässischen Kretinen, *Weygandt* und *Bayon* bei Erkrankten aus der fränkischen Endemie. Stets war die Förderung des Wachstums am deutlichsten nachweisbar, während eine Besserung des geistigen Zustandes, sowie der Gehörstörungen nur in mäßigem Grade konstatiert werden konnte.

Die Schilddrüsenmedikation als substitutive Therapie wird ferner bei allen als Folgen der Hypothyreosis zu betrachtenden Krankheitszuständen in Verwendung gezogen. Die Erfolge sind zuweilen überraschend

Fig. 53.



A



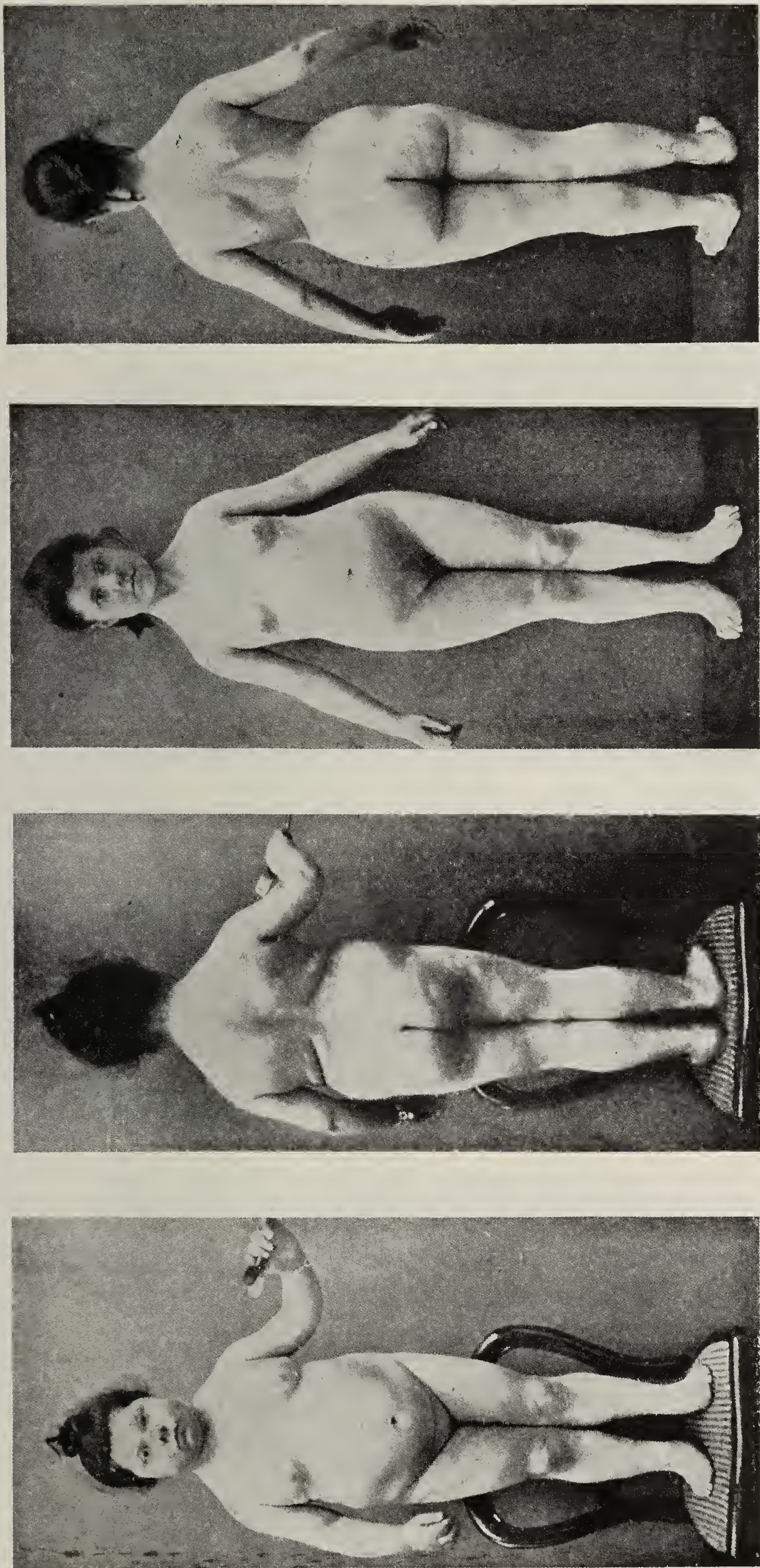
B



C

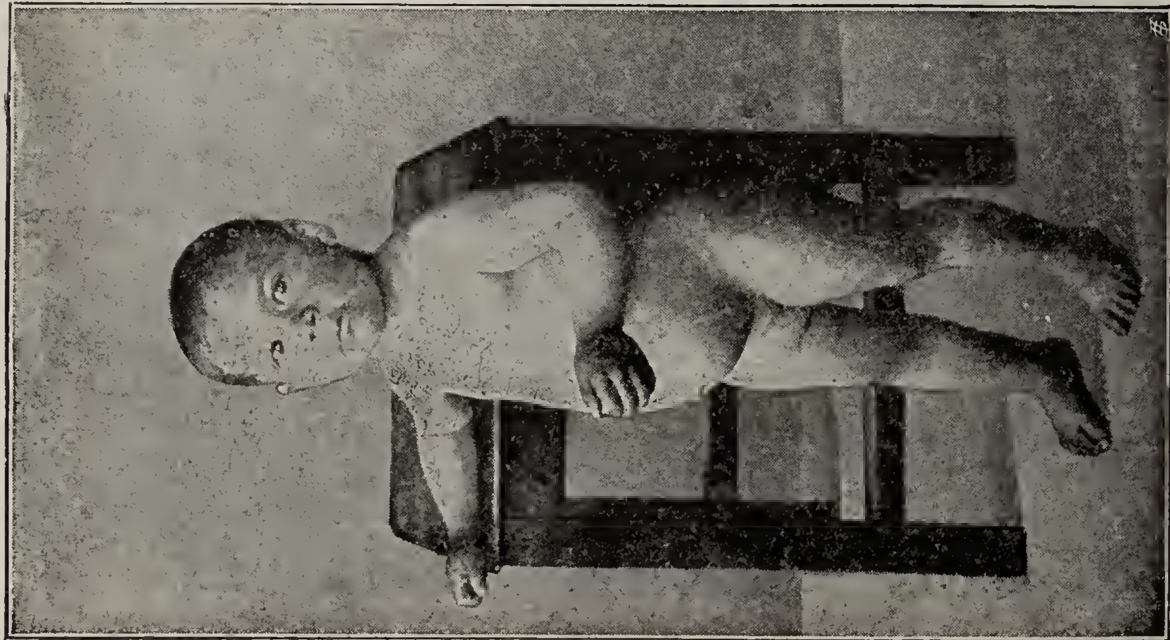
Infantiles Myxödem. 4jähriges Mädchen. *A* vor der Behandlung. *B* nach 6monatlicher Behandlungsdauer. *C* Rezidive nach weiteren 9 Monaten ohne Schilddrüsenmedikation. Nach *Leopold-Lévi* und *H. de Rothschild*

Fig. 54.



Partielles Myxödem. 15jähriges Mädchen. *A* und *B* vor der Behandlung: 35·8 *kg* Körpergewicht, starker Fettansatz, kurze Extremitäten, mangelhafte Behaarung. *C* und *D* nach $3^{1}/_{2}$jähriger Schilddrüsenbehandlung. Längenzunahme 27 *cm*, mit nahezu normalen Proportionen. Abnahme des Körpergewichtes bis 26 *kg*, dann Zunahme auf 44 *kg*. Veränderung des Gesamthabitus. Nach *Leopold-Lévi* und *H. de Rothschild*.

Fig. 55.



A



B

4jähriger Kretin. *A* vor der Behandlung (1907) 84·5 *cm* lang. *B* nach der Behandlung (1909). Größe 101 *cm*. Nach *v. Kutschera.*

Fig. 56.



A



B

14jähriger Kretin von 103 *cm* Länge. *A* vor der Behandlung. *B* nach halbjähriger Behandlung. Länge 109 *cm*. Nach *v. Kutschera.*

gute. Das Verschwinden subjektiver Beschwerden und objektiver Krankheitssymptome nach der Schilddrüsenfütterung liefern den nachträglichen Beweis des thyreogenen Ursprunges der betreffenden Krankheit.

Auf Grund unbewiesener, zum Teil auch höchst unklarer Annahmen einer pathogenetischen Bedeutung verminderter Schilddrüsentätigkeit wurde die Schilddrüsentherapie auch bei einer Reihe anderer Krankheitszustände (Trophödem, Sklerodermie, verschiedene Hautaffektionen etc.) in Vor-

Fig. 57.







A *B* *C*

17jähriger Kretin. *A* vor der Behandlung (1907). Größe 141·5 *cm*, schulunfähiger Idiot. *B* und *C* nach 2jähriger Behandlung (1909). Größe 160·5 *cm*. Kropf nahezu verschwunden. Erwerbsfähiger bäuerlicher Hilfsarbeiter. Nach *v. Kutschera*.

schlag gebracht und durchgeführt. Die vorliegenden, einander vielfach widersprechenden Berichte ermöglichen bisher weder über die therapeutische Wirksamkeit der Schilddrüsenmedikation in diesen Fällen ein abschließendes Urteil, noch genügen sie zur Entscheidung der Frage, ob wir es hier mit einer substitutiven Therapie zu tun haben. Die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz ist in vielen Fällen zweifellos nur eine symptomatische Behandlung, bei welcher bloß von den pharmakodynamischen Wirkungen der Schilddrüsenstoffe Gebrauch gemacht wird.

Chemie der Schilddrüse.

Aus älteren Untersuchungen über die chemischen Bestandteile der Schilddrüse *(Kühne, Oidtmann, Bubnow, Gurlay, Morkutin, Notkin, Drechsel, Hutchinson)* geht hervor, daß in dem Organ Eiweißkörper, und zwar sowohl Albumine als auch phosphorhältige Nucleoproteide, ferner Albumosen, Leucin, Xanthin, Hypoxanthin, Paramilchsäure und Bernsteinsäure vorhanden sind.

Iscovesco (b, c) isolierte durch Extraktion der Hammelschilddrüse mit verschiedenen Lösungsmitteln mehrere Lipoidkörper, welche sich im Tierversuch als toxisch erwiesen.

v. Fürth und *Schwarz (d, g)* zeigten, daß in der Schilddrüse, wie übrigens in vielen anderen Organen Cholin enthalten ist, eine Substanz, welche mit dem Aufbau und Zerfall der Lezithine und anderer Lipoide in Zusammenhang steht und daß anscheinend das Cholin die blutdrucksenkende Wirkung der Schilddrüsenextrakte bedingt. Den Befund von Cholin in der Schilddrüse bestätigt neuestens auch *Lohmann (f)*, während *Modrakowski (d)* den blutdrucksenkenden Körper in der Thyreoidea für Vasodilatin *(Popielski)*, ein dem Pepton nahestehendes Eiweißabbauprodukt, hält. Diese Frage soll späterhin noch näher erörtert werden. *Lohmann* fand im Schilddrüsenextrakte weiters einen kristallisierten Körper, welchen er für δ-Aminovaleriansäure hält.

Nach *Juschtschenko* enthält die Schilddrüse ein lipolytisches Ferment, das die Ester der niederen Fettsäuren und des Glyzerins ebenso stark spaltet, wie Milz und Hoden, aber schwächer als Pankreas und Leber. Die Schilddrüsen der fleischfressenden Tiere sind lipolytisch aktiver als die der pflanzenfressenden. Das Organ enthält ferner reichlich Katalase, die bei den Herbivoren aktiver ist, als bei den Karnivoren.

Von anorganischen Substanzen enthält die Schilddrüse Kochsalz und oxalsauren Kalk. Nach *Baldi* und *Labat* findet sich auch Brom vor; nach *Gautier (d, e)* und *Bertrand* in der Schilddrüse, sowie in allen ektodermalen Organen Arsen. Doch wird das Vorkommen von Arsen von anderer Seite *(Hödlmoser) (b)* bestritten.

Im Jahre 1895 gelang es *E. Baumann* den Nachweis zu erbringen, daß die normale Schilddrüse Jod in organischer Bindung in erheblicher Menge enthält. *Kocher* hatte schon früher auf Grund der günstigen Einwirkung der Jodpräparate bei Strumen die Vermutung ausgesprochen, daß das Jod ein normaler Bestandteil der Schilddrüse sei. Das Jod ist entgegen der ursprünglichen Angabe von *Baumann* in nahezu allen menschlichen Organen nachzuweisen. Allerdings ist die Schilddrüse 8—10mal reicher an Jod als die anderen Organe (Hypophyse, Leber, Niere, Ovarien).

Der Jodgehalt normaler Schilddrüsen des Menschen und der Tiere beträgt 0·3—0·9 *mg* Jod auf 1 *g* Trockensubstanz. Die ganze Drüse ent-

hält 2—9 *mg* im Durchschnitt, nach *Aeschbacher* 6·48 *mg* Jod. Die Schilddrüsen von Embryonen und Neugeborenen sind frei von Jod, das demnach erst mit der Nahrung zugeführt und anscheinend in der Schilddrüse aufgespeichert wird. Bei Kindern ist der Jodgehalt gering, nach *Jolin* im Alter von 1—10 Jahren 0·145 *mg*, nach *Aeschbacher* im Durchschnitt bis zum 25. Jahre 2·34 *mg*, vom 25.—30. Jahre 8·98 *mg*, über 50 Jahre 4·6 *mg*. Nach *Nardelli* ist der Jodgehalt der Thyreoidea von Menschen, die nach langen Krankheitsprozessen gestorben sind, ein niedriger, in Fällen von akuten und rasch zum Tode führenden Krankheiten ein hoher. Von den Tieren haben die Pflanzenfresser einen hohen, die Omnivoren einen geringeren, die Karnivoren den niedrigsten Jodgehalt der Schilddrüse. Bei letzteren kann er sogar ganz vermißt werden. Aus diesen Befunden, sowie aus dem Nachweise von *A. Kocher*, daß nach einseitiger Schilddrüsenentfernung die zurückgebliebene Hälfte genau um so viel Jod mehr aufnimmt als durch die Entfernung der anderen Hälfte verloren ging, kann wohl gefolgert werden, daß die Schilddrüse anscheinend auf einen bestimmten, nach dem Alter und nach den äußeren und inneren Lebensbedingungen wechselnden Jodgehalt eingestellt ist, welcher durch Zufuhr von außen herbeigeschafft wird.

Der Jodgehalt der Schilddrüse kann geradezu als Maß für die Größe der Zufuhr von Jod (in der Nahrung oder medikamentös) betrachtet werden. Nach *Jolin*, der den Durchschnittsgehalt der normalen menschlichen Schilddrüse an Jod mit 8·5 *mg* angibt, steigt der Jodgehalt bei Jodbehandlung bis auf 15·6 *mg*. Nach *Baumann* ist der Jodgehalt der Schilddrüse in Gegenden, wo Kropf endemisch vorkommt (Freiburg), bei hohem Schilddrüsengewicht am niedrigsten (2·5 *mg*), während Schilddrüsen aus kropffreien Gegenden umgekehrt bei niedrigem Gewicht einen hohen Jodgehalt aufweisen (Hamburg 3·8 *mg*, Berlin 6·6 *mg*). *Oswald (a)* konnte jedoch nachweisen, daß zwischen dem Jodgehalte der Schilddrüse und dem kropfig entarteten Organ ein Zusammenhang besteht, aber derart, daß in der Schweiz, also in einer Kropfgegend, der Jodgehalt der Schilddrüsen weit größer ist (durchschnittlich 9·2 *mg*) als in kropffreien Gegenden (4 *mg*). Der absolute Jodgehalt von strumösen Schilddrüsen ist bedeutend erhöht, bis zu 50 und selbst 100 *mg* Jod.

Oswald (g) zeigte, daß der Jodgehalt der Schilddrüse mit dem Kolloidgehalt parallel geht. Während parenchymatöse Kröpfe und Basedowstrumen, sofern sie parenchymatös sind, ferner rein fibröse Kröpfe, zystisch entartete Kropfpartien, hyperplastische Kalbskröpfe, jodfrei oder äußerst jodarm sind, zeigen die kolloidreichen Kröpfe einen auffallend hohen Jodgehalt. Das Jod nimmt bei starker Kolloiddegeneration wieder ab und kann sogar vollkommen verschwinden. Nach den histologischen und chemischen Untersuchungen von *Claude* und *Blanchetière (b)* verlaufen indessen die Schwankungen im Jod- und Kolloidgehalt nicht parallel. Die Schilddrüse kann reichliche Jodmengen enthalten, ohne daß man Kolloid findet.

Das Jod kommt in der Schilddrüse, wie schon *Baumann* gefunden hat, an einen Eiweißkörper gebunden vor. Den spezifischen Eiweißkörper der Schilddrüse nannte *Baumann* Thyreoidin und später Jodothyrin. Das Jodothyrin wird durch mehrstündiges Kochen der Schilddrüse mit 10% Schwefelsäure und Extraktion des Rückstandes mit 90% Alkohol gewonnen und stellt in trockenem Zustande ein braunschwarzes Pulver dar. Zahlreiche Analysen des Jodothyrins ergaben keine konstante Zusammensetzung; der Jodgehalt schwankt nach dem Jodreichtum des Ausgangsmaterials und beträgt im allgemeinen 3—5%.

Nach *Oswald (b)* ist das Schilddrüsenkolloid ein Gemenge von zwei Eiweißkörpern, Thyreoglobulinen. Der eine Eiweißkörper ist jodhältig und gibt nach Einwirkung kochender Mineralsäuren als hydrolytisches Spaltungsprodukt das Jodothyrin, das somit als ein besonderer Atomenkomplex im großen Eiweißmolekül des Jodthyreoglobulins zu betrachten wäre. *v. Fürth* ist der Meinung, daß das Jodothyrin als ein durch Säurewirkung aus dem Jodeiweiß der Schilddrüse entstandenes melanoidinartiges Kondensationsprodukt aufzufassen sei. Wie *Oswald (f, k, l, m)* zeigen konnte, wird das Jodthyreoglobulin auch unter dem Einfluß des Trypsins nach mehrwöchentlicher Einwirkung in seine tieferen hydrolytischen Spaltungsprodukte zerlegt, wobei das Jod aus seiner Bindung gelöst und in den ionisierten Zustand übergeführt wird. Mit der Ausstoßung des Jods aus dem organischen Verbande verliert dieser die spezifische physiologische Wirkung des Jodthyreoglobulins.

In bezug auf die Form, in welcher das Jod im Jodthyreoglobulin gebunden ist, wird zunächst wohl an die zyklischen Komplexe des Eiweißmoleküls, vor allem an das Tyrosin zu denken sein, nachdem es *Oswald* gelungen ist, aus jodierten Eiweißkörpern Dijodtyrosin abzuspalten. Die Reindarstellung jodierter Aminosäuren oder Polypeptiden aus Jodthyreoglobulin ist bisher allerdings nicht geglückt.

Der zweite Eiweißkörper der Schilddrüse, in erheblich geringerer Menge vorhanden, ist jodfrei, phosphorhaltig, besitzt den Charakter eines Nucleoproteids, das als Rest untergegangener Zellen zu betrachten ist.

Das Jodthyreoglobulin bildet weitaus den größten Teil, $^1/_3$—$^1/_2$ des Trockengewichtes der normalen Schilddrüse und $^3/_4$ und mehr der Kolloidkröpfe. In hyperplastischen und Basedow-Strumen ist das Jodthyreoglobulin vermindert, der phosphorhaltige Eiweißkörper in vermehrter Menge vorhanden. Das aus der Schilddrüse erhaltene Thyreoglobulin hat keinen konstanten Jodgehalt; es enthält, aus nicht vergrößerten Schilddrüsen dargestellt, 0·3—0·6% Jod, aus Kröpfen gewonnen noch wesentlich weniger, 0·1% Jod, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß in der Schilddrüse neben jodhaltigem noch jodfreies Thyreoglobulin vorkommt. Der relative Jodgehalt des gesamten Thyreoglobulins ist um so kleiner, je fortgeschrittener die kolloide Entartung ist. Der früher erwähnten gegenteiligen Angaben von *Claude* und *Blanchetière* gegenüber muß aber noch-

mals darauf verwiesen werden, daß *A. Kocher (c)* in Übereinstimmung mit *Oswald* angibt, daß wenigstens bei Basedowstrumen der Jodgehalt der Schilddrüse um so höher gefunden wird, je reicher sie an Kolloidsubstanz ist. In kolloidfreien Strumen findet sich nur jodfreies Thyreoglobulin.

Wie bereits (p. 46) erwähnt, wird durch Jodzufuhr eine Vermehrung des Kolloids mit gleichzeitiger Verminderung des Parenchyms, eine Zunahme des Jodgehaltes und der Menge des Thyreoglobulins in den Follikeln herbeigeführt.

Oswald (e, i) glaubt, daß das Thyreoglobulin im Innern der Follikel gebildet und erst beim Austritt jodiert oder vielleicht nach der Jodierung als Kolloid in den Follikelraum ausgeschieden wird. Nach ihm ist die Produktion des Jodthyreoglobulins die physiologische Funktion der Schilddrüse. Diese Substanz ist das physiologisch wirksame Sekret. Der Grad der Wirksamkeit ist von der Höhe des Jodgehaltes abhängig. Das Thyreoglobulin aus Kröpfen hat die gleiche physiologische Wirksamkeit, wie das aus normalen Schilddrüsen. Das jodfreie Thyreoglobulin zeigt keinen physiologischen Effekt.

Physiologische Wirkungen der Schilddrüsenstoffe.

Von den **physiologischen Wirkungen der Schilddrüsenextrakte** betrachten wir zunächst jene auf den **Zirkulationsapparat.** *Oliver* und *Schäfer* haben (1894) angegeben, daß die intravenöse Injektion von wässerigen oder Glyzerinextrakten aus Schilddrüsen eine Blutdrucksenkung herbeiführt, wobei die Herzaktion keine Veränderung erfährt. Diese Beobachtung ist in der Folge vielfach bestätigt worden *(Haškovec, Georgiewsky, Guinard* und *Martin, Fenyvessy, Ocaña, Patta, v. Fürth* und *Schwarz, Farini* und *Vidoni).* Manche Autoren *(Heinatz, Livon, Patta)* bemerkten auch eine durch Schilddrüsenextrakte hervorgerufene Steigerung des Blutdruckes. *Farini* und *Vidoni* sahen bei der künstlichen Durchströmung der hinteren Extremitäten von Katzen und Kaninchen nur eine vasokonstringierende Wirkung des Schilddrüsenextraktes, niemals eine Gefäßerweiterung. In bezug auf die Veränderungen des Herzrhythmus, der durch Schilddrüsenextrakt nach *Schäfer* nicht beeinflußt wird, liegen Angaben vor *(Haškovec, Guinard* und *Martin, Švehla)*, nach welchen die Blutdrucksenkung mit einer auffallenden Beschleunigung der Herzaktion verknüpft ist. Andere fanden hierbei eine ausgesprochene Pulsverlangsamung.

v. Cyon und *Oswald* prüften die Wirkung des Jodothyrins, beziehungsweise seiner Muttersubstanz, des Jodthyreoglobulins, auf den Zirkulationsapparat und fanden, daß diese Substanzen nach intravenöser Injektion bei Hunden und Kaninchen eine Blutdrucksenkung, sowie eine Verstärkung und Verlangsamung der Herzaktion hervorriefen, daß diese Erscheinungen auch nach Vagusdurchschneidung und Atropinisierung persistierten. *v. Cyon* glaubte dem Jodothyrin einen mächtigen Einfluß auf die Erregbarkeit der

Endapparate der Herzvagi und der Depressoren, sowie einen Antagonismus dem Atropin gegenüber zuschreiben zu dürfen. Die Befunde von *v. Cyon* sind von mehreren Seiten *(Boruttau, Ocaña, Besmertny, Kraus* und *Friedenthal, Coronedi)* bestätigt worden. Doch hat *Harnack (b)* die antagonistischen Versuche mit Jodothyrin-Atropin einer Kritik unterzogen und dabei hervorgehoben, daß die Wiederherstellung der Vaguserregbarkeit durch das rasche Abklingen der Atropinwirkung zur Genüge erklärt werden kann. Durch genaue Untersuchungen *(Fenyvessy, Isaac* und *van der Velden, v. Fürth* und *Schwarz)* ist dann weiterhin gezeigt worden, daß die Erregbarkeit der herzhemmenden Apparate durch Jodothyrin keine Beeinflussung erfährt. *v. Fürth* und *Schwarz (a, b, c)* konnten überdies feststellen, daß auch die durch Schilddrüsenextrakt bewirkte Blutdrucksenkung keineswegs spezifisch ist. Sie zeigten, daß in der Schilddrüse, wie übrigens in vielen anderen Organen (Nebenniere *Lohmann,* Gehirn *Vincent* und *Cramer,* Milz, Thymus, Lymphdrüsen, Darmextrakt, Niere, Ovarium, Pankreas *Gautrelet, Kinoshita)* Cholin enthalten ist, das mit dem Aufbau und Zerfall der Lezithine und anderer Lipoide in Zusammenhang steht und daß anscheinend diese Substanz die drucksenkende Wirkung der Schilddrüsenextrakte bedingt. Nach *v. Fürth* und *Schwarz* steht dieser Effekt in keinem Zusammenhang mit der physiologischen Leistung der Schilddrüse. Nach *Modrakowski (c)* ist der blutdrucksenkende Körper der Glandula thyreoidea nicht mit dem Cholin, sondern mit dem Vasodilatin *Popielski*s identisch, denn er zeigt im Gegensatze zum Cholin seine blutdrucksenkende Wirkung auch nach vorheriger Atropinisierung, er kann aber mit Rücksicht auf die weite Verbreitung des Vasodilatins im Tierkörper nicht als spezifisches Produkt der Schilddrüse angesehen werden.

Während das Jodothyrin jede charakteristische unmittelbare Wirkung auf den Zirkulationsapparat von Hunden und Kaninchen vermissen läßt, kommt dieser Substanz doch eine ausgesprochene Wirkung auf die Kreislauforgane der Katze zu. Die intravenöse Injektion einer Jodothyrinlösung (einer Jodmenge von 0·2—0·3 *mg* entsprechend) führt einen Abfall des Blutdruckes und das Auftreten großer, langsamer Vaguspulse für die Dauer einiger Minuten herbei. Diese sog. Aktionspulse sind durch die Reizung des Vaguszentrums in der Oblongata bedingt, denn sie fallen nach Ausschaltung der Vagi weg. Die Drucksenkung ist nicht nur durch eine Reizung peripherer Gefäße, sondern auch, wie onkometrische Beobachtungen lehrten, durch eine direkte Wirkung auf das Herz ausgelöst. Das weitere Studium dieser Erscheinungen hat aber gezeigt, daß dieselben nicht für Jodothyrin als spezifisch angesehen werden dürfen, denn dieselben Symptome können nach intravenöser Injektion sowohl jodierter Eiweißkörper als auch durch Säurewirkung aus jodiertem Bluteiweiß dargestellte jodhaltige Melanoidine (künstliches Jodothyrin nach *Oswald*) beobachtet werden. *v. Fürth* und *Schwarz (c)* kommen zu dem Schlusse, daß das Verhalten des Jodothyrin dem Zirkulationsapparate gegenüber nichts für die Schilddrüse Eigentümliches erkennen läßt.

An der Richtigkeit der Ergebnisse der exakten Versuche von *v. Fürth* und *Schwarz* ist wohl trotz der von *v. Cyon* erhobenen Einwände nicht zu zweifeln. Auch *Asher* und *Flack (b)* fanden, daß das Jodothyrin keine erhebliche Beeinflussung des Zirkulationsapparates bedingt. Damit sind natürlich auch alle jenen weitgehenden Schlußfolgerungen, welche *v. Cyon* aus seinen Jodothyrinversuchen auf die Funktion der Schilddrüse gezogen hat, hinfällig geworden. Die Behauptung *v. Cyons*, daß das Jodothyrin die regulatorischen Apparate des Herzens und der Gefäße zu ihren physiologischen Verrichtungen anregt und ihre Leistungsfähigkeit erhöht, ist demnach eine ebenso wenig fundierte Hypothese, wie seine noch später zu erörternde Lehre, daß die Schilddrüse im Vereine mit der Hypophyse und Zirbeldrüse ein Regulationsorgan für die Gehirnzirkulation bildet.

Die intravenöse Injektion von Extrakten aus Schilddrüsensubstanz bewirkt bei Kaninchen und Katzen eine Erhöhung der Depressorenerregbarkeit und eine Steigerung der Blutdruckwirkung des Adrenalins.

Beim normalen Menschen soll die stomachale Einverleibung von Schilddrüsensubstanz neben einer Frequenzsteigerung des Pulses eine deutliche, oft sogar beträchtliche Senkung des Blutdruckes erzeugen, während beim Diabetiker eine Drucksteigerung eintritt, welche die Schilddrüsenzufuhr um viele Tage überdauert *(Falta, Newburgh* und *Nobel).*

Neben der akuten Wirkung der Schilddrüsensubstanz sind auch vielfach jene studiert worden, welche man durch chronisch fortgesetzte Zufuhr solcher Präparate erzielen kann. Die mehrfach unternommenen systematischen Hyperthyreoidisationsversuche ergaben in bezug auf den Zirkulationsapparat als eine annähernd konstante Folge eine mehr oder minder ausgesprochene Tachykardie. *v. Fürth* und *Schwarz (c)* konnten bei reichlicher Zufuhr von Jodothyrin mittelst subkutaner Injektion bei Hunden und Katzen eine hochgradige Tachykardie auslösen, doch war dieser Befund nichts weniger als konstant. In manchen Fällen waren trotz der Überschwemmung mit Jodothyrin weder eine ausgesprochene Tachykardie noch andere Zeichen einer Schilddrüsenvergiftung zu bemerken. Auch diese Wirkung der Substanz betrachten daher die Autoren nicht als eine für die Schilddrüse charakteristische, sondern glauben, daß sie dem Jodothyrin mit gewissen jodierten Eiweißderivaten gemeinsam zukommt und in dem Jodeiweißgehalt der Schilddrüse eine ausreichende Erklärung findet.

Die Schilddrüsenstoffe üben ferner Einfluß auf die Blutbeschaffenheit und auf das morphologische Blutbild aus. Intravenöse Injektion von frischem Schilddrüsenpreßsaft beschleunigt die Blutgerinnung. *Kottmann (f, g)* fand, daß beim Hunde und Kaninchen durch Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten (per os, subkutan oder intravenös) eine teilweise geradezu gesetzmäßig den ansteigenden Dosen folgende Verzögerung der Blutgerinnung, Abschwächung der Koagulabildung und längeres Bluten von Venenstichwunden eintrat. Quantitative Fibrinbestimmungen nach der *Hoppe-Seyler*schen Methode ergaben eine Abnahme des Fibringehaltes des Blutes von 0·25% der Norm auf 0·173% beim schilddrüsengefütterten Hund, einen Befund,

welcher auf eine Verminderung der Muttersubstanz des Fibrins, des Fibrinogens, hinweist.

Blumenthal konnte bei Kaninchen und Hunden nach großen Dosen von Jodothyrin verzögerte Gerinnung, Abnahme des Hämoglobingehaltes, anfänglich Verminderung, später Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, Leukopenie oder zumindest eine Verminderung der polynukleären neutrophilen Leukozyten beobachten. *Kostlivy (b)* fand bei Hunden nach intraperitonealer Injektion von Strumapreßsaft zunächst eine polinukleäre Leukozytose mit relativer Vermehrung der Mononukleären und nachfolgender, mehrere Tage anhaltender Lymphozytose. Nach *Bertelli* tritt sowohl bei Tieren als auch beim Menschen unter dem Einfluß der Schilddrüsenmedikation eine deutliche relative Vermehrung der mononukleären Zellen im Blute ein. Nach *Falta* erzeugt der Hyperthyreoidismus meist Mononukleose, welche durch Thyreoideamedikation noch gesteigert wird; Hypothyreoidismus erzeugt ebenfalls leichte Mononukleose, welche durch Schilddrüsenzufuhr gebessert oder beseitigt wird. Nach *Marbé* bedingt die Injektion oder Verfütterung von Schilddrüsensubstanz eine Vermehrung der phagozytären Eigenschaften der Leukozyten und eine sehr erhebliche Opsoninvermehrung bei Menschen und Tieren.

Parhon fand bei mit Schilddrüse gefütterten jungen Tieren das Knochenmark stark rotbraun gefärbt und hyperämisch mit intensiver Zellproliferation, während das Fettgewebe im Marke in viel geringerem Ausmaße vorhanden war, als bei nicht gefütterten Kontrolltieren.

Von den klinischen und experimentellen Erfahrungen ausgehend, welche für eine günstige Beeinflussung gewisser Wachstumsstörungen der Knochen und des Heilungsprozesses bei Knochenfrakturen durch Thyreoideapräparate sprechen, untersuchte *E. Bircher (e)* den Einfluß, welchen die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen auf das normale Knochenwachstum ausübt. Nach viermonatlicher Schilddrüsenfütterung zeigten junge Ratten ein Zurückbleiben im Wachstum und im Körpergewicht, zunehmende Abmagerung, verminderte Lebhaftigkeit. Die Untersuchung des Knochensystems ergab, daß die Epiphysenlinien der langen Röhrenknochen durchwegs geschlossen oder der Verstreichung nahe, die Längendimensionen der Gliedmaßen wesentlich verkürzt waren. Auch die Wirbelkörper zeigten einen wesentlich fortgeschritteneren Verknöcherungsprozeß. Bei den Kontrolltieren waren die Epiphysenlinien deutlich breit, enthielten reichlich Knorpelgewebe und knöcherne Balken in mäßiger Anzahl. Bei den Versuchstieren war histologisch an der Epiphysengrenze knorpeliges Gewebe nur in geringem Maße nachzuweisen und die Kalzifikation weit vorgeschritten. Die Schilddrüsenzufuhr bewirkt somit beim normalen wachsenden Knochen ebenso wie bei Frakturen eine Beschleunigung des Verkalkungsprozesses.

Coronedi (c) erblickt auf Grund seiner Versuche an total ektomierten Tieren mit Einschränkung der Nierentätigkeit, welche durch die gewöhnlichen Diuretica nicht, wohl aber durch Schilddrüsenextrakte wieder

mächtig angeregt wurde, im Extrakte der Schilddrüse ein physiologisches Diureticum.

Nach *Marbé (r)* wirken die Schilddrüsenstoffe anregend auf die sekretorische Tätigkeit der Darmdrüsen; er fand, daß beim Hunde nach Darreichung von Thyreoideapräparaten die Menge des Darmsaftes auf mehr als das Doppelte ansteigt und diese Vermehrung einige Tage anhält.

Eine konstante Wirkung entfalten die Schilddrüsenstoffe auf den **Stoffwechsel.** Wir haben bereits bei der Erörterung der Therapie des Myxödems und sonstiger Folgezustände des Schilddrüsenausfalles gesehen, daß die Zufuhr von Schilddrüsenstoffen eine mächtige Steigerung des Stoffwechsels hervorruft. Ähnliche, wenn auch nicht so hochgradige Veränderungen erzeugen diese Substanzen auch bei normalen Tieren und Menschen. Der normale Grundumsatz wird allerdings durch Schilddrüsenzufuhr nicht wesentlich geändert. Nur bei länger fortgesetztem Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten oder Jodothyrin wird derselbe nach Verlauf von 2—3 Wochen um 15—25% ansteigen können *(Magnus-Levy) (a, g).*

Der Stickstoffhaushalt wird konstant im Sinne einer Verschlechterung beeinflußt. Die negative N-Bilanz kann wohl nicht lediglich durch eine Ausschwemmung von Stoffwechselschlacken zustande kommen *(Schöndorff) (a),* sondern die gleichzeitige Steigerung der Schwefel- und Phosphorausscheidung weist darauf hin, daß es sich um einen erhöhten Eiweißzerfall handelt. Durch reichliche Kalorienzufuhr ließen sich die Stickstoffverluste vermeiden.

Nach *Mayerle* besteht die Wirkung der Schilddrüsenstoffe bei Hunden in einem vermehrten N-Umsatze, vermehrter Wasserausscheidung und stark erhöhter Fettverbrennung. Die Kohlehydrate sind in hohem Maße imstande, die Wirkung der Schilddrüsensubstanz zu hemmen. Die Fette werden dagegen sehr lebhaft angegriffen und können nur bei sehr reichlicher Zufuhr den Eiweißzerfall verhüten.

Eine Gewichtsabnahme tritt ein, wenn die Schilddrüsenwirkung so stark ist, daß die zugeführten Reservestoffe, wie überschüssiges Eiweiß oder Kohlehydrate, die Verbrennung von Körperfett und die damit verbundene Wasserabgabe nicht mehr verhindern können oder wie das Fett die Intensität der Wirkung steigern, ohne durch ihre eigene Kalorienzahl einen ausreichenden Ersatz zu schaffen. Die N-Bilanz kann, aber braucht dabei nicht negativ zu werden. Außerdem tritt eine Gewichtsabnahme natürlich auch dann ein, wenn nur eine den normalen Bedarf eben deckende Zufuhr ohne Reserven vorhanden ist, oder wenn diese Reserven aus leicht angreifbarer Substanz, wie reine Eiweißnahrung, bestehen. Diese Untersuchungen sind für die Anwendung von Schilddrüsenpräparaten zu Entfettungskuren von Wichtigkeit.

Die Schilddrüsenpräparate wurden vielfach therapeutisch verwendet, um bei Fettleibigen eine Abnahme des Fettbestandes herbeizuführen und in vielen Fällen konnte auch das gewünschte Resultat erzielt werden. Nach

Magnus-Levy reicht die Erhöhung des Ruhegaswechsels nicht hin, um die Fettverluste der Fettleibigen bei Schilddrüsengebrauch zu erklären. Nach ihm muß in solchen Fällen an eine Vermehrung des Stoffverbrauches durch stärkere Bewegungen infolge der gesteigerten nervösen Reaktionsfähigkeit der ursprünglich phlegmatischen Personen gedacht werden.

Angesichts der Erfahrungen, welche über die entfettende Wirkung der Schilddrüsenpräparate vorliegen, die ziemlich übereinstimmend darauf hinweisen, daß die Mastfettsucht nahezu gar nicht, die konstitutionelle Fettsucht hingegen am meisten beeinflußt wird, dürfte wohl die Annahme, daß auch hier eigentlich eine Substitution der verminderten Schilddrüsenfunktion durchgeführt wird, nicht von der Hand zu weisen sein.

v. Bergmann (b, c) weist darauf hin, daß ein prinzipieller Unterschied im Verhalten gegenüber den Schilddrüsenstoffen zwischen normalen und fettsüchtigen Individuen nicht nachzuweisen ist. Er konnte in exakten Stoffwechselversuchen an Fettleibigen zeigen, daß bei der Zufuhr von Schilddrüsensubstanz eine Erhöhung des Gesamtumsatzniveaus um 25—50% eintreten kann, und daß diese Stoffwechselsteigerung in völliger Analogie mit den Verhältnissen der *Basedow*schen Krankheit vorwiegend auf Kosten jenes Materials bestritten wird, das im gegebenen Falle zur Verfügung steht. Der Organismus bedarf allerdings einer gewissen Zeit, bis er auf die Verabreichung von Schilddrüsensubstanz mit Erhöhung des Kalorienumsatzes reagiert. Bei Fettleibigen kann unter Thyreoideaeinfluß trotz erhöhten Kalorienumsatzes eine ansehnliche Retention von Stickstoff zustande kommen, wenn die Stoffwechselsteigerung durch Vermehrung des stickstofffreien Materials in der Nahrung gedeckt wird. Aber auch ohne eine solche Deckung wird eine Stickstoffeinbuße nicht eintreten, wenn die Nahrungsmenge gegen die Vorzeit nicht eingeschränkt wird.

Auf Grund dieser Versuche bezeichnet *v. Bergmann* vom reinen Stoffwechselstandpunkte aus die Schilddrüsenstoffe als das Ideal eines Entfettungsmittels.

Der Einfluß der Schilddrüsenstoffe bei dem Kohlehydratstoffwechsel zeigt sich darin, daß bei länger anhaltender Zufuhr bei Tieren und Menschen Glykosurie auftreten kann. *Falta, Newburgh* und *Nobel* fanden, daß bei Diabetikern in einem Stadium der Aglykosurie bzw. geringer Glykosurie die Schilddrüsenzufuhr Zuckerausscheidung hervorruft, resp. dieselbe steigert. Im Stadium leichterer Glykosurie ist die Wirkung der Schilddrüse zu gering, um einen deutlichen Ausschlag zu erzeugen. Die glykosurische Wirkung der Thyreoideastoffe geht mit der des Adrenalins nicht parallel und dürfte auf eine direkte Beziehung der Schilddrüse zum Pankreas hinweisen.

In bezug auf den Salzstoffwechsel zeigte *Falta* in Gemeinschaft mit *Bolaffio* und *Tedesco*, daß bei hungernden Hunden die Zufuhr von Thyreoidin einen starken Anstieg des Quotienten $N : P_2O_5$ herbeiführt, welcher durch eine Steigerung der N-Ausscheidung und Verminderung der Phosphor-

ausscheidung im Harne bedingt ist. Unter dem Einflusse des Thyreoidins kommt es zu einer bedeutenden Steigerung der Kalkausscheidung mit den Faezes, wobei der Kalk einen großen Teil des Phosphors mit sich in den Darm reißt. *Scholz* konnte schon früher am Menschen zeigen, daß die Verfütterung von Thyreoideatabletten zu einer Steigerung der Phosphorausscheidung durch den Darm führt.

Für die Beurteilung der Frage, ob das Jodothyrin den einzig wirksamen Bestandteil der Schilddrüse darstellt, ist auch die Wirkung dieser Substanz auf den Stoffwechsel in Betracht zu ziehen. In zahlreichen Untersuchungen konnte nun festgestellt werden, daß die Verfütterung von Jodothyrin die gleichen Wirkungseffekte auf den Stoffwechsel erzeugt, wie die Schilddrüsensubstanzen, deren Wirkung übrigens ihrem Jodgehalte parallel geht. Da dem Jod eine Stoffwechselwirkung im gewöhnlichen Sinne nicht zukommt *(H. H. Meyer)*, wurde das Jodothyrin als das spezifische Sekretionsprodukt der Schilddrüse angesprochen. Hierzu muß aber bemerkt werden, daß Kropfkranke, gelegentlich auch anscheinend gesunde Individuen schon nach wenigen medikamentösen Gaben oder auf äußerliche Applikation von Jodpräparaten mit schweren thyreotoxischen Symptomen unter dem Bilde der *Basedow*schen Krankheit (Jodbasedow) reagieren können. Dann beobachtet man auch eine charakteristische Stoffwechselsteigerung und Abmagerung. Es dürfte demnach das Jod mittelbar, d. h. durch die Schilddrüse, den Stoffwechsel beeinflussen, und zwar in merklichem Grade dann, wenn das Schilddrüsengewebe hypertrophisch oder funktionell insuffizient ist. Das aus dem Jodothyrin im Stoffwechsel abgespaltene Jod könnte demnach die Schilddrüse zu vermehrter Sekretion anregen und auf diese Weise nebst anderen Erscheinungen auch die eigenartige Stoffwechselwirkung zur Folge haben.

Aus dem Vorangehenden ergibt es sich, daß als physiologisch wirksamer Bestandteil der Schilddrüse nach unseren heutigen Kenntnissen einzig und allein das jodhaltige Thyreoglobulin zu betrachten ist.

Experimenteller Hyperthyreoidismus.

Die fortgesetzte Zufuhr von Schilddrüsensaft oder Schilddrüsenpräparaten kann bei Tieren eine Reihe von pathologischen Symptomen hervorrufen, die aber keineswegs konstant und mit Sicherheit zu erzeugen sind. Es ist in letzter Zeit von *Carlson* darauf hingewiesen worden, daß man bei Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen durch Fütterung mit getrockneten Muskeln den gleichen Effekt erzielen kann, wie mit getrockneter Schilddrüsensubstanz. Die Veränderungen der Pulsfrequenz bei der Hyperthyreoidisation, die Tachykardie haben wir bereits besprochen. Es sind aber noch sonstige mannigfache Änderungen im Organismus und in einzelnen Organen beschrieben worden. Man beobachtete Störungen des Stoffwechsels (Abmagerung, Erhöhung des Gaswechsels, Steigerung des

Eiweißbedarfes, Polydypsie und Polyphagie, Polyurie und Glykosurie), Verdauungsstörungen (Diarrhöen und Darmblutungen), trophische Störungen (ödematöse Schwellung des Bindegewebes), Veränderungen in der Schilddrüse selbst *(Rebeclo* und *Celestino)*, Fehlgeburten, Veränderungen in der Thymus und in den Nebennieren der Nachkommen hyperthyreoidisierter gravider Tiere *(Hoskins) (a)*, Blutungen in den Nebennieren *(Edmunds) (c)* und endlich auch eine Reihe von Symptomen, welche auf eine Änderung in der Tätigkeit des Nervensystems schließen lassen. *Birch-Hirschfeld* und *Nobuo-Inouye* konnten bei Hunden durch fortgesetzte Zufuhr von Thyreoidin eine Sehnervenatrophie mit anatomisch nachweisbaren Degenerationserscheinungen der Netzhaut und der Sehnerven erzeugen. *Kraus* und *Friedenthal* haben nach intravenöser Injektion von Schilddrüsensaft fast regelmäßig Erweiterungen der Lidspalte, Hervortreten des Bulbus, Retraktion der Membrana nictitans und Pupillenerweiterung beim Kaninchen beobachtet. *Iscovesco (c)* konnte mit einem aus der Hammelschilddrüse extrahierten Lipoid bei intraperitonealer oder intravenöser Injektion am Kaninchen Exophthalmus hervorrufen. *Hoennicke* gelang es, bei Kaninchen durch kontinuierliche Zufuhr von Schilddrüsensaft Exophthalmus zu erzeugen. *Eppinger, Falta* und *Rudinger* haben dann gezeigt, daß durch fortgesetzte Behandlung mit Schilddrüsensaft beziehungsweise Schilddrüsenpräparaten, nicht aber mit Jodothyrin bei normalen und auch bei schilddrüsenlosen Hunden eine Adrenalinmydriasis hervorzurufen ist. Diese Autoren betrachten die beim Hyperthyreoidismus wahrnehmbaren Symptome als Ausdruck eines erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus. Eine Reihe von Erscheinungen sprechen allerdings auch für Beziehungen zum autonomen Nervensystem, so daß die Mannigfaltigkeit der Syndrome des Hyperthyreoidismus nur durch die Annahme eines polyvalenten Schilddrüsensekretes erklärt werden könnte.

Hyperthyreoidismus beim Menschen, durch Schilddrüsenzufuhr erzeugt.

Seitdem die Schilddrüsenpräparate in der ärztlichen Praxis eine ausgedehntere Anwendung finden, sind auch Fälle von künstlicher Hyperthyreoidisation beim Menschen vielfach zur Beobachtung gelangt. Schon bei dem fortgesetzten Gebrauche von kleinen medikamentösen Dosen wird nicht allzu selten über verschiedenartige Störungen, wie vermehrtes Hitzegefühl, verstärkte Schweißsekretion, Herzpalpitationen, zuweilen auch Glykosurie berichtet. Besonders bemerkenswert sind jene Fälle von Vergiftungen mit Schilddrüsenstoffen, welche bei der einmaligen Einnahme sehr großer Mengen oder dem längeren Gebrauche mittlerer Dosen aufgetreten sind. In einzelnen Fällen blieb die einmalige Aufnahme sehr großer Schilddrüsenmengen, z. B. 100 Schilddrüsentabletten à 0·3 *g*, bei einem 11jährigen Kinde ohne schädliche Wirkung, doch der kontinuierliche Gebrauch von etwa 6—8 Tabletten pro Tag hatte in den Fällen von *Boinet* und *Ferrarini*

schwere Erscheinungen zur Folge. Psychische Exaltationszustände, Schlaflosigkeit, starkes Zittern, hochgradige Abmagerung und Anämie, Störungen der Verdauungstätigkeit, äußerst unangenehme subjektive Empfindungen gestörter Herztätigkeit und objektiv nachweisbare Tachykardie konnten als Symptome verzeichnet werden. *v. Notthaft* berichtete über einen Fall von artifiziellem Morbus Basedowii. Ein fettleibiger 43jähriger Mann, der innerhalb 5 Wochen fast 1000 Stück Thyreoideatabletten nahm, zeigte alle typischen Symptome dieser Krankheit, welche nach dem Aussetzen der Schilddrüsenzufuhr erst allmählich vollkommen verschwanden.

Angesichts dieser Erfahrungen muß wohl mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die Schilddrüsenstoffe den Organismus in mächtiger Weise beeinflussende Substanzen sind, deren therapeutische Anwendung keineswegs wahllos, sondern stets nur unter genauer Berücksichtigung der Individualität, des Krankheitszustandes und der entsprechenden Indikation erfolgen sollte.

Als Hyperthyreoidismus zu betrachtende genuine Krankheitsbilder.

Morbus Basedowii und verwandte Krankheiten (Thyreosen).

Zu jenen Erkrankungen, welchen eine Funktionsänderung der Schilddrüse zugrunde liegt, gehört in erster Linie der **Morbus Basedowii** (Morbus Flajani, Graves' disease, goître exophtalmique). Der mit besonderen Krankheitserscheinungen verbundene Kropf ist zuerst von dem Italiener *Flajani* (1741—1808), dann von dem Engländer *Graves* (1835) genauer beschrieben worden, doch hat erst *Karl v. Basedow* (1840) die Merseburger Trias: nämlich den Exophthalmus, die Struma und die Tachykardie als Symptome einer einheitlichen Erkrankung zusammengefaßt. Seither sind im Laufe der Zeit noch eine Reihe von zugehörigen, mehr oder weniger charakteristischen Nebensymptomen beschrieben und das Gebiet der *Basedow*schen Krankheit durch die Hinzufügung der sog. Formes frustes und neuerdings noch durch die unter dem Namen Basedowoid *(Stern)* zusammengefaßten Fälle erweitert worden.

Man hat auch eine primäre *Basedow*sche Krankheit von einer sekundären unterschieden und mit letzterer Krankheiten bezeichnet, in welchen zu einem vorhandenen einfachen Kropf Basedowsymptome hinzutreten (Struma basedowificata, *Kocher*). Es zeigte sich, daß insbesondere infolge energischer und anhaltender Jodbehandlung von großen Kröpfen *[Th. Kocher (i), Pineles (m)]*, aber auch bei Abwesenheit von unmittelbaren Schilddrüsenerkrankungen *(Goldflam, Wolfsohn)* nach einer Jodmedikation Erscheinungen der *Basedow*schen Krankheit auftreten können. Bei dieser Sachlage steht der Begriff der *Basedow*schen Krankheit heute nicht mehr so fest, daß er in jedem Falle gegenüber den von der Schilddrüse ausgehenden sonstigen Erkrankungen mit Bestimmtheit abgegrenzt werden könnte. Es

ist daher der Vorschlag aufgetaucht, die durch Funktionsstörungen der Schilddrüse hervorgerufenen Erkrankungen unter dem Namen der Thyreotoxikosen oder Thyreosen zusammenzufassen *(Krecke)* und weiters auf Grund des Maßes der Herzstörung verschiedene Grade zu unterscheiden. Als höchster Grad wäre dann die echte *Basedow*sche Krankheit zu betrachten.

Eine durchgreifende Wandlung haben die theoretischen Anschauungen über das Wesen dieser Krankheit erfahren. Die ältere **neurogene Theorie,** welche im Morbus Basedow eine Affektion des Sympathicus beziehungsweise des Vagosympathicus oder eine Erkrankung der Medulla oblongata erblicken wollte, gründete sich auf unklare Experimente und vereinzelte und nicht eindeutige Sektionsbefunde. Mit der Aufstellung der **thyreogenen Theorie** der *Basedow*schen Krankheit durch *Gautier,* insbesondere aber nach der scharfsinnigen Begründung derselben durch *Möbius (b)* trat ein völliger Umschwung in den Anschauungen über die Pathogenese dieser Krankheit ein. Nur einzelne Autoren versuchten noch die bulbäre Theorie zu stützen. So *Tedeschi,* der auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse kam, daß bei Tieren eine Läsion der Corpora restiformia in ihrem vorderen Anteile die Syndrome von *Basedow* hervorrufen kann, daß diese aber auf dem Umwege der Schilddrüse zustande kommen. Die neueren Versuche einer neurogenen Theorie des *Basedow* basieren auf den genaueren Untersuchungen der Innervationsverhältnisse der Schilddrüse. Solche sind zunächst von *Briau* im Laboratorium *Morat*s ausgeführt worden und zeigten, daß im Halssympathicus gefäßerweiternde Nerven für die Schilddrüse enthalten sind. In neuester Zeit vertritt *H. Wiener (a)* auf Grund seiner bereits erwähnten Feststellungen über die Innervation der Schilddrüse die Anschauung, daß beim Morbus *Basedow* die Erkrankung der Schilddrüse nicht das Primäre darstellt, sondern eine sekundäre, durch die abnorme Innervation der Schilddrüse bedingte Erscheinung sei.

Ob nun die Schilddrüsenaffektion eine primäre oder erst sekundär nervös entstandene ist, die Tatsache, daß die Schilddrüse im Mittelpunkt der Pathogenese des *Basedow*schen Symptomenkomplexes steht, wird allgemein anerkannt. Die *Basedow*sche Krankheit findet in der Annahme einer Funktionsanomalie der Schilddrüse eine zufriedenstellende Erklärung. Die Grundlagen dieser Annahme sind das konstante Vorkommen einer pathologischen Vergrößerung der Schilddrüse, der auch anatomisch und histologisch gut charakterisierten Basedowstruma, das zeitliche Zusammentreffen der ersten Basedowsymptome mit der Schilddrüsenschwellung, insbesondere in jenen sehr instruktiven Fällen, in welchen sich die Erscheinungen unmittelbar an eine plötzlich einsetzende Erkrankung der Schilddrüse (akute Entzündung, luetische Veränderungen, Metastasen von Neoplasmen) anschlossen, und vor allem die ausgezeichneten Heilerfolge, welche durch die auf dieser theoretischen Basis inaugurierte operative Methode der partiellen Strumektomie erzielt worden sind.

Eine wesentliche Stütze der thyreogenen Theorie bildet der von *Möbius* hervorgehobene **Antagonismus** in den klinischen Erscheinungen der Athyreosis, des Myxödems und der *Basedow*schen Krankheit. Dieser geht aus einer Nebeneinanderstellung der Erscheinungen der Kachexia thyreopriva und des Basedow deutlich hervor.

Kachexia thyreopriva.	**Morbus Basedow.**
Fehlen oder Atrophie der Glandula thyreoidea.	Schwellung der Schilddrüse, meist diffuser Natur, Hypervaskularisation.
Langsamer, kleiner, regelmäßiger Puls.	Frequenter, oft gespannter, schnellender, hie und da unregelmäßiger Puls.
Fehlen jeglicher Blutwallungen mit Kälte der Haut.	Überaus erregbares Gefäßnervensystem.
Stetes Kältegefühl.	Unerträgliches Hitzegefühl.
Verlangsamte schwere Atmung.	Oberflächliche Atmung mit mangelhafter inspiratorischer Ausdehnung des Thorax.
Verlangsamte Verdauung und Exkretion, schlechter Appetit, wenig Bedürfnisse.	Abundante Entleerungen, meist abnormer Appetit, vermehrte Bedürfnisse.
Verlangsamter Stoffwechsel.	Gesteigerter Stoffwechsel.
Zunahme des Körpergewichtes.	Abnahme des Körpergewichtes.
Teilnahmsloser ruhiger Blick, ohne Ausdruck und Leben.	Ängstlicher, unsteter, bei Fixation zorniger Blick; eigentümlicher, ungewöhnlicher Glanz der Augen (Glanzauge).
Enge Lidspalten.	Weite Lidspalten, Exophthalmus.
Schläfrigkeit und Schlafsucht.	Schlaflosigkeit und aufgeregter Schlaf.
Verlangsamte Empfindung, Apperzeption und Aktion.	Gesteigerte Empfindungen, Apperzeption und Aktion.
Gedankenmangel, Teilnahmslosigkeit und Gefühlslosigkeit.	Gedankenjagd, psychische Erregung bis zur Halluzination, Manie und Melancholie.
Ungeschicklichkeit und Schwerfälligkeit.	Stete Unruhe und Angst.
Steifigkeit der Extremitäten.	Zittern der Extremitäten, vermehrte Beweglichkeit der Gelenke.
Zurückbleiben des Knochenwachstums, kurze und dicke, oft deforme Knochen.	Schlanker Skelettbau, hier und da weiche und dünne Knochen. Gesteigertes Längenwachstum *(Holmgreen)* bei jugendlichen Individuen.

Kurze, dicke, am Ende oft verbreiterte Finger.	Lange schlanke Finger mit spitzer Endphalanx.
Dicke, undurchsichtige, gefaltete, trockene bis schuppende Haut.	Dünne durchscheinende, fein injizierte feuchte Haut.
Greisenhaftes Aussehen auch jugendlicher Kranker.	Jugendliche üppige Körperentwicklung, wenigstens in den Anfangsstadien.

Trotzdem in den ausgesprochenen Basedowfällen zuweilen auch eine Reihe von Symptomen vorkommen, welche denen der Kachexia strumipriva sehr ähnlich sind, ist der Antagonismus der Hauptsymptome dennoch zweifellos.

Die sonst noch angeführten Momente, wie der schädliche Einfluß der Schilddrüsenmedikation beim Basedow, die künstliche Erzeugung von Basedowähnlichen Symptomen durch Hyperthyreoidisation, die Anhäufung von Schilddrüsenstoffen im Organismus sind nicht als direkte Beweise, doch als unterstützende Argumente für die thyreogene Theorie des Basedow zu betrachten.

Besprechen wir nunmehr die einzelnen Symptome und Organveränderungen näher.

Was zunächst das Verhalten der Schilddrüse betrifft, gehört die Vergrößerung derselben, die Struma, zu den konstanten Symptomen des Basedow.

Eine tastbare Schilddrüsenschwellung fehlt nur in 4% der Fälle *(Sattler)*, doch dürften nach übereinstimmender Aussage aller Beobachter Basedowfälle, in welchen bei Operationen oder Sektionen Veränderungen an der Schilddrüse vermißt werden, zu den extremen Seltenheiten gehören. Die Vergrößerung der Schilddrüse erreicht im allgemeinen keine sehr hohen Grade und kann zumeist schon klinisch von anderen Formen des Kropfes genügend differenziert werden.

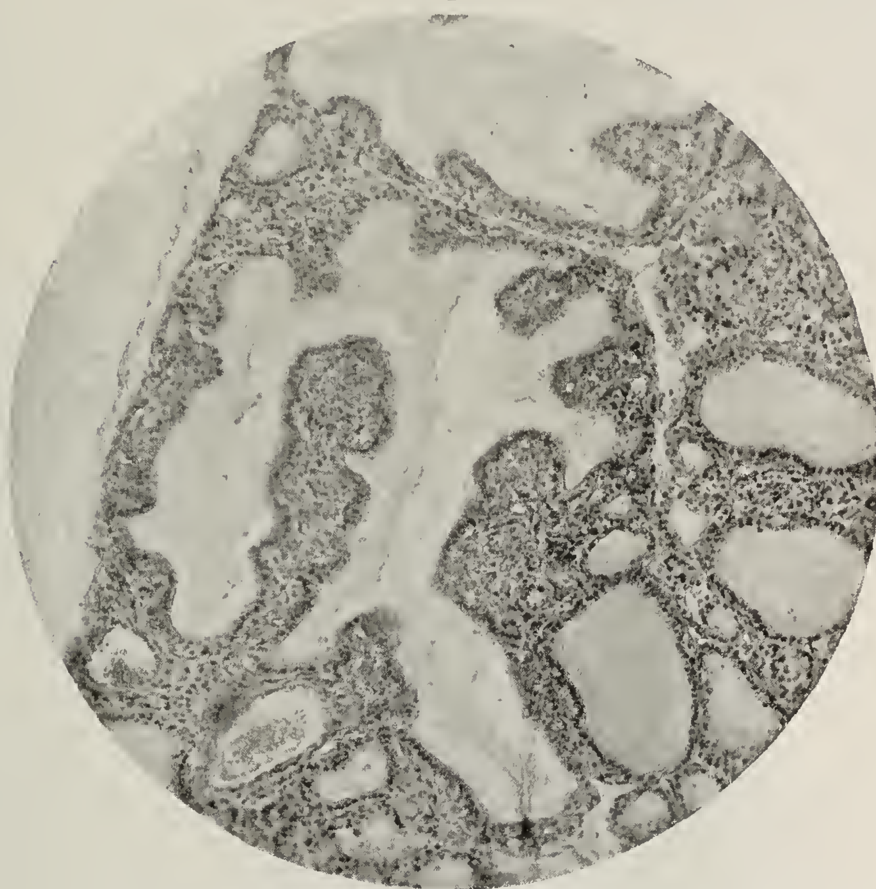
Histologisch kennzeichnet sich die Basedowstruma als parenchymatöse Hypertrophie des Organs mit starker Vaskularisation. Neben einer lebhaften Gewebsneubildung, neben jungen, aus der Proliferation der Epithelien entstandenen Follikeln sind auch regressive Vorgänge, durch Zelldesquamation zugrundegehende alte Follikel anzutreffen. Durch die Wucherungen des Epithels erscheinen die Follikel unregelmäßig gestaltet, mit zahlreichen papillären Vorsprüngen besetzt (Fig. 58). Die Polymorphie der Follikel ist für die histologische Diagnose des Morbus Basedowii geradezu charakteristisch. Eine konstante Eigentümlichkeit der Krankheit bildet sie jedoch nicht *(Simmonds) (g)*.

Die Anzeichen vermehrter sekretorischer Tätigkeit wurden in den Follikelepithelien, sowie in quantitativen und qualitativen Abänderungen des Kolloids gesucht. *Erdheim (b)* betrachtet gewisse junge Zellformationen mit Fettkörnchen als charakteristisch für die Basedowstruma, während nach *Lobenhoffer* die als Sekretionsprodukt der Schilddrüsenepithelien anzusehen-

den azidophilen Körnchen im Zellprotoplasma bei der Basedowstruma in der gleichen Weise vermehrt sind, wie im Kolloidkropf.

Nach *A. Kocher (c)* ist in typischen Fällen eine starke Zylinderzellwucherung vorhanden; bei längerer Dauer der Krankheit ist eine polymorphe Zellwucherung und starke Desquamation des Epithels anzutreffen.

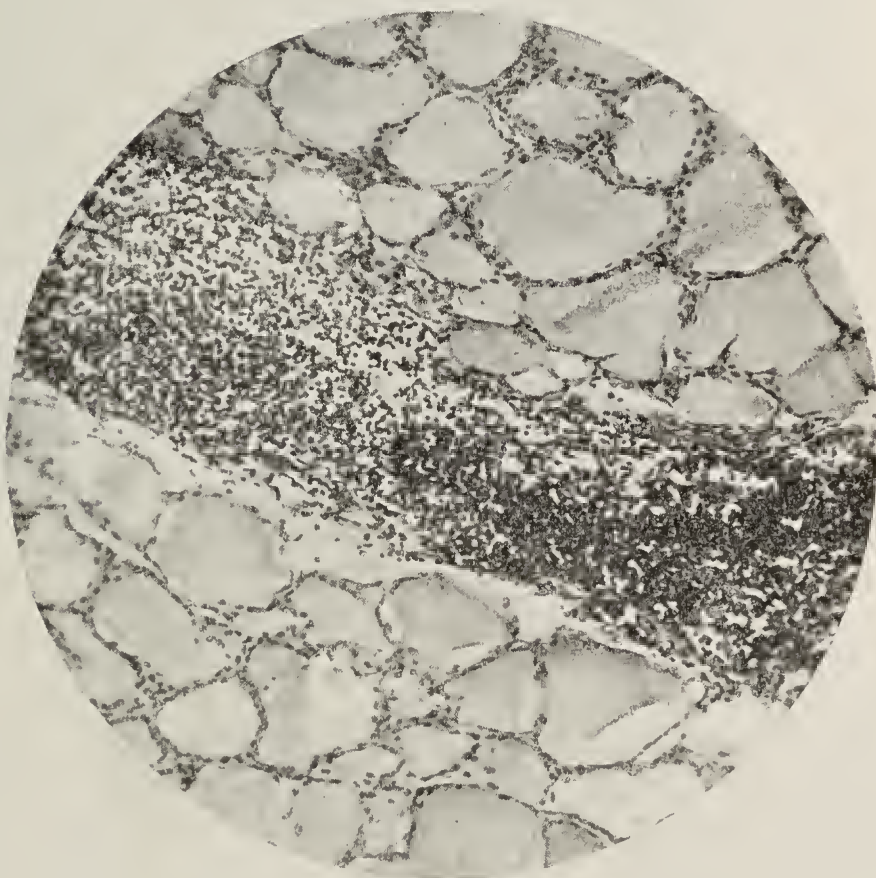
Fig. 58.



Schilddrüse bei Morbus Basedowii. Polymorphie der Follikel. Nach einer Mikrophotographie von Prof. *Simmonds* (Hamburg).

Die Veränderung des Kolloids äußert sich nach *Lubarsch* darin, daß das Kolloid einen weniger zähen, mehr flüssigen Eindruck macht, sich nur blaß tingieren läßt und auf weite Strecken hin ganz fehlen kann. Mitunter erscheint der Follikelinhalt überhaupt nicht homogen wie Kolloid, sondern mehr fädig und gibt die mikrochemischen und färberischen Reaktionen des Schleimes. Doch sind auch diese Befunde nicht konstant und *Simmonds* gibt an, daß er die Veränderungen des Kolloids bei der Untersuchung von 100 Basedow-Schilddrüsen in fast einem Drittel der Fälle vermißt habe.

Fig. 59.

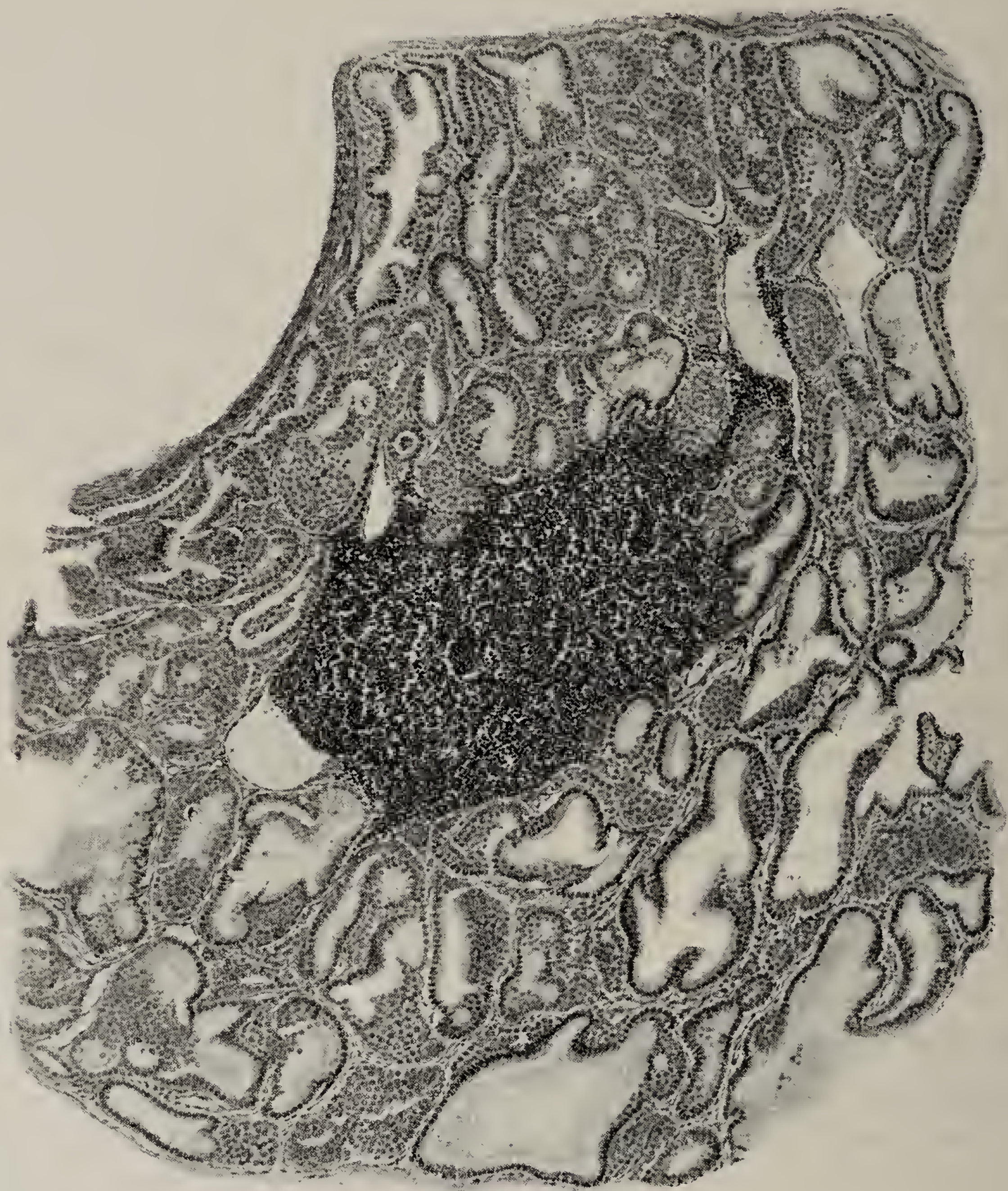


Basedow-Schilddrüse mit Lymphozytenhaufen im Interstitium der Lappen. Nach einer Mikrophotographie von Prof. *Simmonds*.

In neuerer Zeit ist zuerst von *Mac Callum* auf einen eigenartigen Befund in den Basedowschilddrüsen aufmerksam gemacht worden, d. i. das Vorkommen von l y m p h a t i s c h e m G e w e b e u n d e c h t e n L y m p h f o l l i k e l n mit Keimzentren. Haufen dicht gelagerter Lymphozyten findet man bald streifenförmig in den Interstitien der Lappen (Fig. 59), bald

in größerer Anhäufung zwischen den einzelnen Follikeln eingelagert (Fig. 60). Zwischen den Lymphozyten finden sich Plasmazellen, während Leukozyten fehlen. Zuweilen sind echte Lymphknötchen mit typischen Keimzentren anzutreffen (Fig. 61). Nach *Simmonds* finden sich diese Gewebeherde in 80% aller untersuchten Basedowschilddrüsen und bilden die bei weitem konstanteste Veränderung der Thyreoidea bei dieser Krankheit, doch ist

Fig. 60.



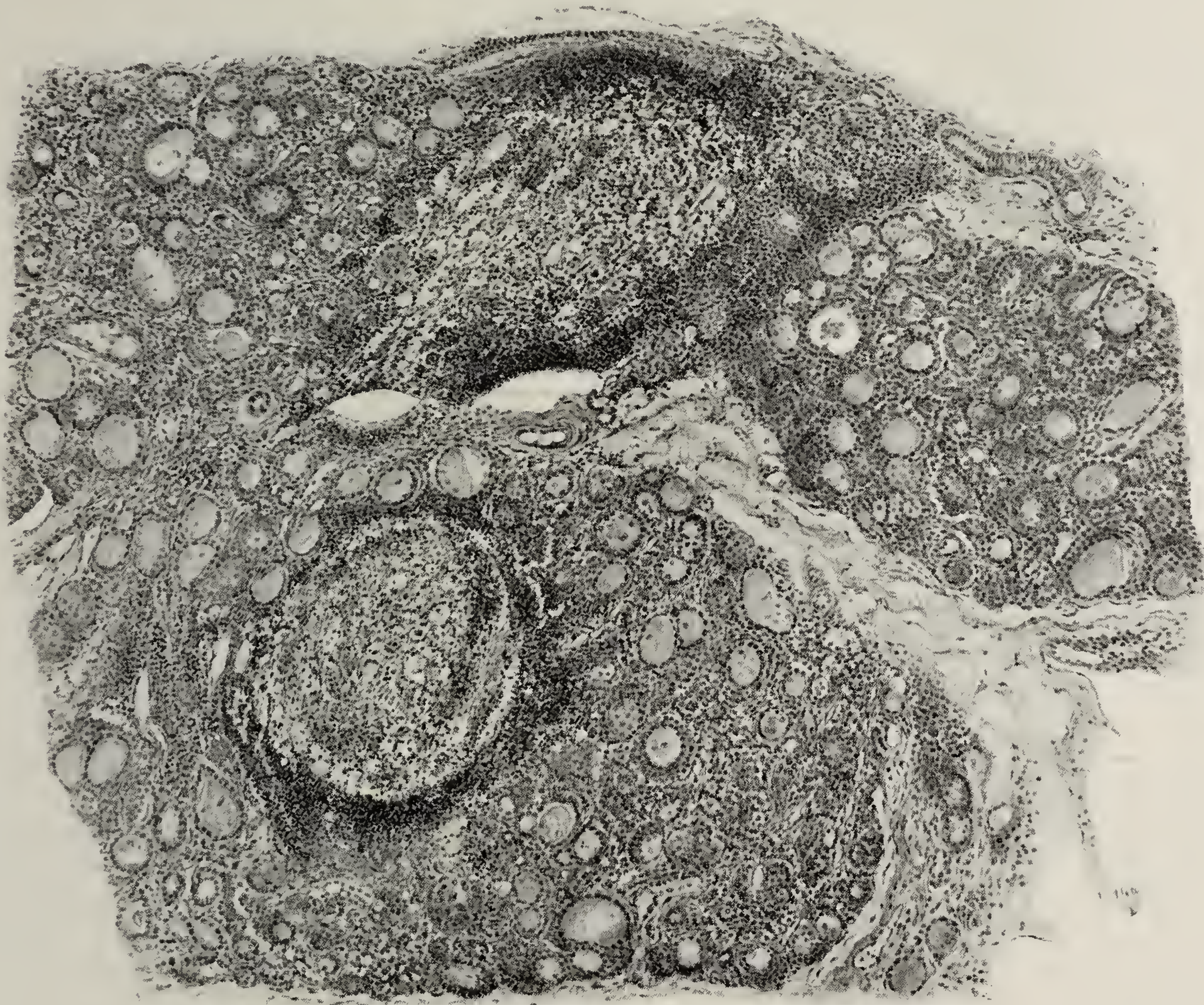
Basedow-Schilddrüse mit polymorphen Follikeln und eingelagertem lymphatischen Gewebe. Präparat von Prof. *Simmonds.*

dieser Befund nicht spezifisch, denn *Simmonds* fand unter 1000 Schilddrüsen von Individuen aller Altersstufen und beiderlei Geschlechtes die gleichen Herde in mehr oder minder großer Reichlichkeit und Ausdehnung in einer Häufigkeit von über 5%. Bei Kindern fand er sie kein einziges Mal, bei Männern nur selten, bei weitem am häufigsten dagegen bei Frauen jenseits des 30. Jahres. Berücksichtigt man nur die Individuen jenseits des 30. Jahres, so finden sich die Herde bei 3% der Männer und 15% der Frauen, in normalen ebenso wie in kropfigen Schilddrüsen.

Nach der Auffassung von *Simmonds* dürften sich die lymphoiden Herde in der Regel erst im Laufe der *Basedow*schen Krankheit entwickeln. *v. Werdt (b)* konnte allerdings in 107 untersuchten Strumen verschiedenster Art 79mal (78·2%), in Basedowstrumen nur in 31% der Fälle Lymphfollikel und erhebliche Lymphozytenansammlungen antreffen.

Aus dem Vorhergehenden ergibt sich, daß es wohl keinen allen Basedowschilddrüsen zukommenden histologischen Typus gibt, daß aber der typische Morbus Basedowii fast immer von irgendwelchen Veränderungen der Schilddrüse begleitet ist.

Fig. 61.



Basedow-Schilddrüse mit Lymphfollikeln. Präparat von Prof. *Simmonds*.

Von den weiteren pathologisch-anatomischen Befunden muß zunächst noch hervorgehoben werden, daß nach den Untersuchungen der letzten Zeit *(Thorbecke, v. Hansemann (h), Boit, Mönkeberg (c), Gierke (d), Rössle)* eine Thymushypertrophie, ein supranumerärer Parenchymwert im Sinne *Hammar*s ein sehr häufiges Vorkommen bei Morbus Basedowii ist. Bei plötzlich zugrunde gehenden Basedowkranken findet sich die Erhöhung des Thymusgewichtes in der Regel *(Gebele) (a)*. *Capelle (b)* konnte an einem Material von 60 Basedowautopsien in 79% Thymuspersistenz oder Thymushyperplasie konstatieren.

Die vergrößerte Thymus ist nicht nur eine Indikation für die Schwere des Falles, sondern wird als Kontraindikation für eine Strumektomie betrachtet, denn Fälle dieser Art zeigen nach der Operation öfters Verschlechterungen, welche als Zeichen einer thymogenen Autointoxikation angesehen werden *(Gierke)*.

Bei Zustandekommen der Thymusvergrößerung wird ein vikariierendes Eintreten dieses Organs für das in der kranken Schilddrüse nicht in ausreichender Menge bereitete Sekret angenommen *(Rössle)*. *Gebele(b)* betrachtet die Thymushypertrophie als korrelative in dem Sinne, daß unter dem Einfluß der kranken Schilddrüse die Thymus sich vergrößert und deren Wirkung durch eine Entgiftung kompensiert. Demgegenüber ist *Capelle(c)* der Ansicht, daß die hypertrophe Schilddrüse und Thymusdrüse nicht in entgegengesetztem, sondern in gleichem Sinne wirken, daß die inneren Sekrete beider Organe sich in ihrer Giftwirkung summieren. Eine praktische Probe dieser Anschauung lieferte ihm die Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowii, in welchem durch diese Operation ein ähnlicher Erfolg erzielt werden konnte wie durch eine partielle Strumektomie. Doch dürfte die Persistenz, beziehungsweise Vergrößerung der Thymus darin ihre Erklärung finden, daß es sich in vielen Basedowfällen um Individuen mit lymphatischer Konstitution handelt, bei welchen die Thymusreste ebenso wie die häufig anzutreffenden Schwellungen der Lymphdrüsen in der Nähe der Schilddrüse und entfernten Drüsengruppen, ferner die lymphatischen Einlagerungen in der Schilddrüse, die Hypoplasie des chromaffinen Systems und die hypoplastische Minderentwicklung des Genitales nur Zeichen eines Status thymicolymphaticus darstellen.

Am Herzen findet man die auch klinisch nachweisbare Hypertrophie und seltener Dilatation des linken Ventrikels mit fettiger Degeneration oder brauner Pigmentation der Muskelfasern. Nach *Askanazy(b)* bildet eine, je nach der Schwere und dem Alter des Falles verschieden entwickelte interstitielle lipomatöse Atrophie der willkürlichen Muskeln einen konstanten Befund. Diese, sowie die von *Graupner* beobachtete akute Degeneration des Nierenparenchyms sind wohl als Intoxikationsfolgen zu betrachten.

Die übrigen Organveränderungen, speziell auch die pathologischen Befunde im Zentralnervensystem, sind inkonstant.

Von den klinischen Symptomen der klassischen Trias bildete das Zustandekommen des für den Basedow nahezu pathognomischen Exophthalmus von jeher die schwierigste Frage in der Pathogenese dieser Krankheit.

Beim Exophthalmus besteht eine Erweiterung der Lidspalte, welche durch Kontraktion des Musc. levator palpebrarum hervorgerufen werden kann, weiters eine Protrusio bulbi, welche durch Kontraktion des *Müller*schen Musculus protrusor bulbi zustandekommt. Die Innervation des letzteren Muskels ist eine sympathische, während der Lidheber auf dem Wege des Oculomotorius autonom innerviert ist. Die Reizung des Sympathicus am Halse beim Kaninchen führt zu einer Protrusio bulbi,

wobei die Erweiterung der Lidspalte gewissermaßen sekundär, mechanisch eintritt.

Landström konnte den Nachweis erbringen, daß beim Menschen der vordere Teil des Bulbus von einem zylinderförmig angeordneten, aus glatten Zellen bestehenden Muskel umgeben ist, der seinen Ursprung im Septum orbitale im Augenlid und seine Insertion in dem festen Bindegewebsringe hat, der beim Äquator den Bulbus umgibt. Die physiologische Aufgabe dieses Muskels ist zweifellos die, als Antagonist der vier geraden Muskeln zu wirken. Dieser sympathisch innervierte Muskel ist es, dessen Kontraktion den Exophthalmus hervorruft. Die erste Wirkung eines Krampfes dieses Muskels macht sich in den Augenlidern geltend, und führt zunächst zu dem eigentümlich starren Blick der Basedowkranken. Der vollständige Kontraktionseffekt ist die Erweiterung der Lidspalte und endlich die Protrusio bulbi. Das *Gräfe*sche Symptom des Mangels einer Synergie zwischen Bewegung des Bulbus und des oberen Lides beim Senken des Blickes, ferner das *Möbius*sche Symptom der Insuffizienz der Konvergenz können gleichfalls als Folgen der Kontraktion des *Landström*schen Muskels angesehen werden. In allen diesen Augensymptomen, vor allem im Exophthalmus liegen zweifellos Zeichen eines erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus vor. Für einen solchen spricht auch die von *O. Löwi (b)* nachgewiesene Adrenalinmydriasis bei Basedowkranken. In dem von der Protrusion zuweilen unabhängigen weiten Klaffen der Lidspalte, im *Stellwag*schen Symptom des seltenen und unvollständigen unwillkürlichen Lidschlages und im Tränenträufeln könnten auch Zeichen eines Reizungszustandes des autonomen Nervensystems erblickt werden.

Die Tachykardie ist gleichfalls ein konstantes Basedowsymptom, doch wie *Chvostek (h)* hervorhebt, ein klinisch vieldeutiges. Auf Grund der experimentellen Erfahrungen dürfen wir auch in der Tachykardie ein Zeichen eines erhöhten Reizzustandes des Sympathicus erblicken. Hierbei wäre an eine Reizung des herzbeschleunigenden Nervus accelerans, welcher dem sympathischen System angehört, zu denken. Nachdem es gelingt, durch systematische Hyperthyreoidisation beim Tier annähernd konstant eine Tachykardie hervorzurufen, können wir die durch erhöhten Sympathicustonus bedingte Pulsbeschleunigung als einen Effekt der in vermehrter Menge kreisenden Schilddrüsenstoffe ansehen. Die Hypertrophie des Herzmuskels findet in der andauernden erhöhten Inanspruchnahme die hinreichende Erklärung.

Als weitere Zeichen des vermehrten Sympathicustonus beim Basedow können auch die gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit, der zuweilen vorhandene hohe Blutdruck *(Federn)*, die vermehrte Schweißsekretion, die vermehrte Wärmebildung und die Tendenz zu Steigerungen der Körpertemperatur betrachtet werden.

In diesem Sinne spricht auch der Befund einer adrenalinartigen Substanz im Blute. Nachdem *Kraus* und *Friedenthal* die Beobachtung

machten, daß das Serum, von Basedowkranken auf das enukleierte Froschauge pupillenerweiternd wirkt, konnte dann *A. Fraenkel* mit Hilfe einer exakten biologischen Methode am überlebenden Uterus im Blute von Basedowkranken einen besonders hochgradig gesteigerten Adrenalingehalt nachweisen. *Bröking* und *Trendelenburg* fanden mit Hilfe der Froschdurchspülungsmethode bei echtem Morbus Basedowii eine Steigerung des Adrenalingehaltes des Blutserums, u. zw. die zwei- bis vierfache Menge der Norm, während das Serum bei Fällen von formes frustes und Kropfherz normales Verhalten zeigte.

Nach den Versuchen von *O'Connor*, welche zeigen, daß ein bedeutender Anteil der physiologischen Aktivität des Serums nicht auf Adrenalin, sondern auf Substanzen, welche erst bei der Gerinnung in das Serum gelangen, zurückzuführen ist, bedarf die Frage des Adrenalingehaltes des Basedowblutes einer erneuten Untersuchung. Der erhöhte Gehalt adrenalinartiger Substanzen im Serum könnte auf die nachgewiesene Änderung des Blutbildes bezogen werden. Wenn somit die Beweise für die Annahme einer Adrenalinmobilisierung auch fehlen, so spricht doch manches für die Hypothese, daß die Adrenalinsymptome der *Basedow*schen Krankheit auf einer Steigerung der Empfindlichkeit bestimmter Sympathicusapparate für das im Blute stets vorhandene Adrenalin beruhen [*Fröhlich* (c), *Gottlieb* (e)]. Diese Sensibilisierung würde durch die Schilddrüsenstoffe herbeigeführt werden in analoger Weise, wie die Hypophysenstoffe die Gefäßwände für die Adrenalinwirkung überempfindlich machen (*Kepinow*).

Eppinger und *Hess* (b, d) haben eine Reihe von Symptomen beim Basedow als Reizerscheinungen des autonomen Systems gedeutet. Als solche betrachten sie das weite Klaffen der Lidspalte und das *Gräfe*sche Symptom; in den Störungen der Atemrhythmik, den Hyperaziditätsbeschwerden und den Diarrhöen erblicken sie Zeichen einer vermehrten Vagustätigkeit und endlich rechnen sie — wohl etwas willkürlich — auch die vermehrte Schweißsekretion, die Kongestionen und zirkumskripten Ödeme zu den autonomen Reizsymptomen.

Auf Grund genau analysierter klinischer Fälle zeigen diese Autoren, daß sich zwei Typen von Basedowkranken unterscheiden lassen: eine Gruppe sympathicotonischer Individuen, bei welchen die Erscheinungen sympathischer Erregung prävalieren und eine zweite Gruppe von vagotonischen Fällen, bei welchen im Verlaufe des Morbus Basedowii mehr die Zeichen der Beteiligung des autonomen Nervensystems in den Vordergrund treten.

Als Vagotoniker sind jene Individuen zu betrachten, die neben den Zeichen eines funktionell erhöhten Vagustonus und infolge der erhöhten Erregbarkeit im autonomen Nervensystem auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Pilokarpin zeigen, während sie gegenüber dem sympathischen Reizgift Adrenalin relativ unempfindlich sind. Auch bei den unvollkommenen Formen, dem Basedowoid, kommen neben vagotonischen

auch solche Fälle vor, in welchen die Reizerscheinungen von seiten des sympathischen Nervensystems überwiegen *(Aschner)(c)*.

Nach *Eppinger* und *Hess* dürfte die Vagotonie den klinischen Ausdruck einer anatomisch nachweisbaren lymphatischen Konstitution bilden. Nachdem *Falta, Eppinger* und *Rudinger* eine Polyvalenz des Schilddrüsensekretes annehmen, erblicken sie in dem beim Morbus Basedowii vorliegenden Hyperthyreoidismus eine gleichzeitige, wenn auch unabhängige Reizung des sympathischen und autonomen Nervensystems.

Kostlivy(b) hält die Erregung des sympathischen Systems für das Primäre, die sekundäre vagische Hypertonisation für eine Kompensationserscheinung. Er unterscheidet drei Formen von *Basedow*scher Krankheit oder richtiger von Thyreotoxikosen: eine sympathicotonische, eine vagotonische und eine gemischte Form. Bei der letzteren können sich vagotonische und sympathicotonische Einflüsse das Gewicht halten, weshalb keine oder geringe Symptome des Hyperthyreoidismus vorhanden sind. Es kann aber auch bei einer gleichmäßigen Mischung von vagotrophen und sympathicotonischen Erscheinungen das Vollbild des typischen Basedow entstehen. *v. Noorden jun.* hält diese Einteilung für zutreffend, nachdem tatsächlich solche Typen vorkommen. Nach *Pötzl*, *Eppinger* und *Hess* gehen die reinen Formen niemals, die gemischten stets mit psychopathologischen Erscheinungen einher.

Eine besondere Bedeutung beanspruchen die Veränderungen des Stoffwechsels beim Morbus Basedowii. Während der Stoffwechsel bei einfachen Kröpfen nach keiner Richtung eine Abweichung von der Norm aufweist und sich auf Schilddrüsenzufuhr nur soweit ändert, wie bei sonstigen schilddrüsengesunden Personen, ist beim Morbus Basedowii eine derart charakteristische Abänderung des Stoffwechsels anzutreffen, daß man in dem Verhalten des Stoffwechsels diagnostische Kriterien finden kann. Die Basedowkranken zeigen einen vermehrten Energieumsatz. Dieser läßt sich durch Messung des respiratorischen Gaswechsels an der Zunahme des Sauerstoffverbrauches um 50%, ja sogar 70—80% *(Magnus-Levy(b), Salomon)* nachweisen und konnte auch durch längerdauernde Versuche im Respirationsapparat *(Steyrer)* festgestellt werden. Der vermehrte Stoffverbrauch und die gesteigerte und auffällig schwankende Kalorienproduktion kommt allerdings zu einem Teile auf die Rechnung der erhöhten Herz- und Atemtätigkeit, noch mehr auf die nervöse Erregung und motorische Unruhe, speziell das Zittern dieser Kranken. Dennoch bleibt auch bei vollkommener Muskelruhe, im natürlichen oder Morphium-Schlaf, eine beträchtliche Erhöhung des Gaswechsels übrig, die man nur auf die veränderte Schilddrüsenfunktion und in Zusammenhang mit den Erfahrungen beim Myxödem und der Schilddrüsenfütterung auf eine Steigerung der Tätigkeit der Schilddrüse, auf eine Hypersekretion beziehen kann. Eine weitere Steigerung der Kalorienproduktion durch Zufuhr von Schilddrüsensubstanz konnte in den bisherigen Versuchen *(Magnus-Levy, Steyrer)* nicht konstatiert werden. Hier sei gleich bemerkt, daß auch die Behandlung mit

Thymus, welche eine Zeitlang als Heilmittel beim Basedow galt, ferner die Behandlung mit Rodagen und Antithyroidinserum von *Möbius* keinen Effekt auf den Stoffwechsel aufweisen konnte *(Magnus-Levy, Stueve, Salomon).*

Der stark gesteigerte Stoffverbrauch erklärt die oft außerordentliche Abmagerung der Basedowkranken. Die vermehrte Wärmeproduktion kann das subjektive Hitzegefühl, die profusen Schweißausbrüche und die von *Charcot* hervorgehobene Tendenz zur Erhöhung der Körpertemperatur verständlich machen. Daß es bei der vermehrten Wärmebildung nicht zu Hyperpyrexie, beziehungsweise zum Fieber kommt, liegt wohl daran, daß die wärmeregulatorischen Apparate hinreichend gut funktionieren. Die kurz vor dem Exitus beobachtete Temperatursteigerung *(Th. Kocher)* ist auf ein Versagen der Wärmeregulation zurückzuführen.

Mit der erhöhten Kalorienproduktion ist oft auch eine Steigerung des Eiweiß-Verbrauches und -Bedarfes, eine negative N-Bilanz verbunden, doch ist die letztere keineswegs konstant. Entsprechend den sonstigen Schwankungen im Verlaufe der Krankheit ist auch der Stickstoffumsatz ein sehr labiler und kann vorübergehend oder selbst für längere Zeit annähernd normal sein. Auch in schlechteren Krankheitsperioden lassen sich die Eiweißverluste, der toxische Eiweißzerfall durch reichlichere Zufuhr von Nahrung, insbesondere von Eiweiß, aber auch mit stickstofffreier, kohlehydrathaltiger Kost *(Rudinger)* vermeiden.

Das Charakteristische für den Morbus Basedowii ist die Steigerung der Gesamtoxydationen.

Das leichtest verbrennbare Material, das Körperfett, unterliegt in erster Linie der gesteigerten Verbrennung, daher die auffallende Abmagerung. Es konnte überdies in einzelnen Fällen das Auftreten von Fettstühlen beobachtet werden *(Falta) (l, m),* welche nicht auf eine Beschleunigung der Peristaltik, sondern auf eine Störung in der Fettresorption zurückgeführt werden müssen. In Anbetracht der gleichzeitig vorhandenen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel kann hierbei eine Insuffizienz der inneren Sekretion des Pankreas angenommen werden, denn, wie noch später zu erörtern sein wird, kommt dem Pankreashormone eine gewisse Bedeutung bei der Fettresorption zu.

Der Kohlehydratstoffwechsel erfährt bei Basedowkranken eine charakteristische Veränderung. Es sind nicht nur Fälle mit Glykosurie und Kombinationen mit echtem Diabetes zu beobachten, sondern es besteht eine durch die leichte Auslösbarkeit der alimentären Glykosurie nachweisbare Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker *(F. Kraus* und *Ludwig, Chvostek, Hirschl).* Mit dem Verschwinden bzw. der wesentlichen Besserung der Basedowsymptome durch Röntgenbestrahlung kann die Störung im Kohlehydratstoffwechsel und in der Fettresorption verschwinden *(Falta) (m).*

Die Veränderungen des Blutes bestehen bei der *Basedow*schen Krankheit in einer deutlichen Verzögerung der Gerinnung und Ab-

schwächung der Gerinnselbildung. Die Fibrinbestimmungen ergaben eine zum Teil sehr beträchtliche Verminderung des Fibringehaltes. Durch den Gehalt des Blutes an abnormen Stoffwechselprodukten ist der Gefrierpunkt erniedrigt *(Kottmann).*

Der Hämoglobingehalt des Blutes nimmt ab, während die Zahl der roten Blutkörperchen sich nicht vermindert, es kann sogar eine geringe Steigerung der Erythrozytenzahl bestehen. In typischen Fällen besteht eine Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen, welche ausschließlich auf Rechnung der polynukleären Neutrophilen zustande kommt. Neben dieser Leukopenie ist besonders charakteristisch eine relative und in selteneren Fällen auch absolute Vermehrung der Lymphozyten. Die Anzahl der mononukleären Leukozyten und der Eosinophilen ist ebenfalls bisweilen beträchtlich vermehrt.

Die von *Th. Kocher* als charakteristisch betrachtete Kombination von Lymphozytose (Mononukleose) mit Leukopenie gestattet aber nicht die sichere Entscheidung zwischen *Basedow*scher Krankheit und einfacher Struma, denn auch bei letzterer ist die gleiche Veränderung des Blutes, wenn auch in geringerem Grade, anzutreffen *(Brasch, Kappis* und *Ch. Müller).* In kropfreichen Gegenden ist der Blutbefund für die Diagnose von Morbus Basedow nur mit Vorsicht zu verwerten. In zweifelhafteren Fällen von Basedowoid ohne Struma spricht die Lymphozytose für die Zugehörigkeit zum Basedow *(Bühler).* Neuestens betont *Th. Kocher (1)* nochmals, daß das von ihm festgestellte Blutbild nur für Basedowfälle zutrifft, während es beim gewöhnlichen Kropfe fehlt. Wo man bei Kolloidkropf Blutveränderungen findet, ist zunächst an eine vorangegangene Jodbehandlung zu denken, denn die Zufuhr von Jodpräparaten, insbesondere von Jodothyrin, führt zur Hyperthyreose und zu dem für diesen Zustand charakteristischen Blutbilde. Dieses bildet ein Zeichen des gesteigerten Vagustonus.

Sehr bemerkenswerte Resultate erhielt *J. Holmgreen* bei seinen Studien über den Einfluß der Basedowkrankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum. An einem großen Material von Strumafällen zeigte es sich, daß Strumatachykardiepatienten in den Wachstumsjahren eine ausgesprochene Großwüchsigkeit zeigten, die bei Strumafällen ohne Tachykardie nicht vorhanden ist. Von den in der Literatur vorliegenden Fällen von Morbus Basedowii im Kindesalter und in den späteren Wachstumsjahren können 75·5% als großwüchsig bezeichnet werden.

Um die Verknöcherungsverhältnisse der Basedowpatienten beurteilen zu können, hat *Holmgreen* eine 113 Fälle umfassende röntgenographische Untersuchung über die Synostosierung der Handknochenepiphysen ausgeführt. Die Synostosierung schreitet reihenweise in folgender Ordnung: End-, Basal-, Mittelphalangen und Metakarpalia und innerhalb jeder Reihe radioulnarwärts fort. Unter gleichaltrigen Individuen ist die Ossifikation des Handskelettes bei Großwüchsigen mehr vorgeschritten; wenn es gestattet ist, dieses Resultat auf das gesamte Skelett zu übertragen, sind die Großwüchsigen früher ausgewachsen als die Kleinwüchsigen. Die genannten Verknöcherungs-

regeln gelten auch für die jungen, großwüchsigen Basedowpatienten; sie zeigen nur ein der größeren Körperlänge entsprechendes Verhalten.

Hierbei sei noch bemerkt, daß *Holmgreen* durch die Bearbeitung einer italienischen Wehrpflichtigenstatistik den Beweis zu führen sucht, daß auch die endemische Struma in gewissen Fällen mit einer Hyperfunktion der Schilddrüse verbunden sein dürfte, die den Anlaß zu einer Vermehrung nicht nur der Kleinwüchsigen, sondern auch der Großwüchsigen geben kann.

Das beschleunigte Längenwachstum und der hohe Wuchs bei der Basedowkrankheit bilden ein bemerkenswertes Gegenstück der hypothyreoidealen Wachstumshemmung und dem Zwergwuchs.

Als weitere Erscheinungen beim Morbus Basedowii, welche zu jenen beim Myxödem im Gegensatze stehen, wären zu erwähnen: die dünne, zarte, glatte, feuchte Beschaffenheit der Haut, die allgemeine nervöse Erregbarkeit, Unruhe und Hast, das Zittern, die Reflexsteigerung, die psychische Erregung und seelischen Alterationen, welche sich bis zu echten Psychosen steigern können.

Es fehlt allerdings auch nicht an Symptomen, welche der Kachexie und dem Basedow gemeinsam zukommen. Zu diesen gehören trophische Störungen in der Haut, Ödeme, Trockenheit, Ausfallen und Ergrauen der Haare, Brüchigkeit der Nägel, abnorme Pigmentierungen, vermehrte Speichel- und Tränensekretion. Beide Erkrankungen erzeugen ferner die gleichen Abänderungen des Blutbildes, eine Mononukleose und eine hochgradige Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Das Nebeneinandervorkommen der hyperfunktionellen und hypofunktionellen Symptome von seiten der Schilddrüse spricht für eine Dissoziation in den einzelnen funktionellen Leistungen des Organs. Die regressiven Veränderungen in der Basedowschilddrüse würden das Auftreten vereinzelter Ausfallserscheinungen erklären können. Nach *Leopold-Lévi* soll die Hypertrophie einzelner Schilddrüsenlappen zu einer instabilité thyroïdienne führen.

Beim Myxödem und beim Morbus Basedow beobachtet man endlich gleichartige Veränderungen in der Tätigkeit der Keimdrüsen, welche sich bei Frauen in einer Cessatio mensium schon frühzeitig manifestieren.

In diesem Zusammenhang verdienen das Vorkommen von Basedowsymptomen, der sog. Forme fruste bei der Chlorose *(Chvostek)*, ferner die in kropfreichen Gegenden vorkommenden Fälle von sog. Pseudochlorose (Schilddrüsenschwellung, erregte Herzaktion, psychische Reizerscheinungen, leichte Ermüdbarkeit und Blässe ohne chlorotischen Blutbefund, *F. v. Müller*) und endlich die an Basedow erinnernden Ausfallserscheinungen im Klimakterium *(Gluzinski)* ein besonderes Interesse. Einerseits führt also der Hyperthyreoidismus beim Basedow zu einer veränderten Tätigkeit der Ovarien und auf der anderen Seite können primäre Alterationen in der Funktion

der Genitaldrüsen eine sekundäre Beeinflussung der Thyreoidea und mitigierte Basedowsymptome hervorrufen.

In der Therapie des Morbus Basedowii hat die moderne Chirurgie glänzende Ergebnisse erzielt, durch welche die pathogenetische Bedeutung des Hyperthyreoidismus mit der Schärfe eines Experimentes demonstriert werden konnte. Die operative Behandlung basiert auf der Erwägung, daß eine Verkleinerung des Drüsenvolumens, ferner die Beseitigung und Verhütung übermäßiger Blutzufuhr die Sekretionstätigkeit der Schilddrüse einschränken und die Folgen der Hypersekretion beseitigen müsse.

Die Ligatur mehrerer vergrößerten Arterienstämme der Struma, die Exzision halbseitiger vaskulärer Strumen, die Exzision oder Resektion von mehr als der Hälfte der Struma sind die in Verwendung stehenden Methoden.

Kocher konnte bei seinen Basedowfällen in 76% Heilungen, in weiteren 14% Besserungen der Krankheit erzielen. Die gleichen Resultate haben die meisten anderen Operateure erhalten.

Für den Wert der Operation spricht am meisten, daß *Rehn (c)* nach 30jähriger Erfahrung zu dem Schlusse gelangt, daß „wenn es erlaubt wäre, die gesamte Schilddrüse zu entfernen, man jeden Fall von Morbus Basedow rasch und sicher heilen könnte. Je mehr von der erkrankten Schilddrüse weggenommen wird, desto rascher und augenfälliger ist der Erfolg der Operation".

In direktem Anschlusse an die Operation kann zunächst eine Steigerung der Basedowsymptome und unter Hyperpyrexie sogar der Tod eintreten; in günstigen Fällen kommt es aber bald zu einem allmählichen Rückgang der Erscheinungen, zunächst der nervösen Symptome, dann der Stoffwechselsteigerung, endlich auch der kardialen Veränderungen und des Exophthalmus. Unvollständig geheilte Fälle lassen sich durch nachträgliche, ergänzende Operationen weiter verbessern. Der operative Eingriff selbst ist aber mit gewissen Gefahren verbunden, so daß ein gewisser Prozentsatz der Todesfälle nicht verhütet werden kann. In der neuesten Statistik von *Th. Kocher (l)* wird über 535 operativ behandelte Basedowfälle berichtet, an welchen 721 Operationen ausgeführt wurden, die Mortalität betrug 3·1% auf die Zahl der Patienten, 2·3% auf die Zahl der Operationen berechnet. Es wird allerdings von verschiedenen Seiten betont, daß nicht alle Fälle sich zur Operation eignen, sondern eine gewisse Auswahl getroffen, die Konstitution und vor allem das Verhalten der Thymus berücksichtigt werden müsse. Ein ausgesprochener Status thymicolymphaticus ist als Kontraindikation gegen eine Operation zu betrachten. Nach *Th. Kocher* gelingt es aber, durch geeignete Behandlung den Status zu bessern, so daß er öfters nach einiger Zeit der Vorbereitung die Operation wagen durfte. Für diese Fälle ist die Methode der sukzessiven Operation speziell empfehlenswert.

Ein anderer unblutiger Weg, um die Sekretion der Basedowstruma einzudämmen und vielleicht das hypertrophe Parenchym zur Verödung zu

bringen, ist in neuerer Zeit mit der Röntgenbestrahlung des Kropfes eingeschlagen worden *(Görl, Stegmann, Holzknecht* u. A.), doch konnte bisher über den therapeutischen Wert dieses Verfahrens ein abschließendes Urteil nicht gewonnen werden.

Die Erfahrungen mit der konservativen Behandlung (Ruhe, Diät) sind im allgemeinen keine günstigen. Nach *Th. Kocher* ergaben von 100 konservativ behandelten Basedowfällen 18% Heilungen, 27% Besserungen, 33% blieben ungebessert, 22% starben an Morbus Basedow und anderweitigen Erkrankungen. Noch schlechtere Resultate zeigt das Breslauer Material *(Baruch).*

Die Versuche einer Organotherapie des Morbus Basedowii mit Schilddrüsenstoffen sind nur als Beweise gegen die Annahme einer Hypothyreosis *(v. Cyon, Oswald)* von Interesse. Sie ergaben nämlich übereinstimmend, daß die Zufuhr von Thyreoidpräparaten die *Basedow*sche Krankheit stets verschlechtert, so daß vor ihrer Verwendung direkt zu warnen ist.

Aus der Klinik *Kocher* berichtet *A. Tschikste* über einen Versuch, in welchem einer Basedowpatientin das jodfreie phosphorhältige Nucleoproteid des Schilddrüsenkolloids subkutan injiziert wurde. Es zeigte sich eine Abnahme der Pulsfrequenz, eine Zunahme des Körpergewichtes und eine Beeinflussung des Stoffwechsels in dem Sinne, daß N- und P_2O_5-Retention eintrat. Hier liegt vielleicht der Anfang eines Erfolg verheißenden Weges der Organotherapie vor.

Die vom theoretischen Standpunkte interessanten organotherapeutischen Versuche mit Thymus, Ovarien, Nebennieren konnten praktisch keine Bedeutung gewinnen. Adrenalinklysmen bilden eine wirksame Therapie gegen die Durchfälle der Basedowkranken *(Eppinger* und *v. Noorden).*

E. Dieckmann versuchte Drüsenpräparate aus Pankreassubstanz, doch konnte er bei 16 Fällen nur zweimal eine durch Verminderung der Pulsfrequenz sich dokumentierende Besserung erzielen.

Die von *Ballet* und *Enriquez* zuerst versuchte, dann von *Möbius* weiter ausgebaute Serumtherapie geht von der Vorstellung aus, daß das Plus an Sekret, welches in der hypertrophen Schilddrüse beim Basedow produziert wird, zu der Neutralisation jener Gifte herangezogen werden könnte, welche im Serum thyreopriver Tiere enthalten sind. Auf diese Weise wäre es von jenen Geweben abgelenkt, welche für das Schilddrüsensekret spezifisch empfindlich sind und mit krankhaften Störungen reagieren.

Von diesen Gesichtspunkten aus haben *Burghart* und *Blumenthal* einen therapeutischen Versuch mit dem Serum von einem Myxödemkranken in einem Basedowfalle unternommen. Das Serum thyreoidektomierter Hammel, das Antithyreoidin von *Möbius* fand dann eine ausgedehnte Anwendung in der Therapie. Von der Annahme ausgehend, daß das spezifische Gift aus dem Blute auch in die Milch eintritt, haben *Burghart* und *Blumenthal* die

Milch von thyreopriven Ziegen und später das aus dieser Milch hergestellte trockene Dauerpräparat, Rodagen, empfohlen. Es wurden auch mehrfach günstige Erfolge mit dieser Behandlungsmethode gemeldet. Der anfängliche Enthusiasmus scheint aber nicht mehr zu bestehen, denn in der letzten Zeit hört man auffallend wenig von dieser Therapie.

Mit dem auf immunisatorischem Wege gewonnenen thyreotoxischen Serum sind auch vereinzelte therapeutische Versuche *(Thompson, Stradiotti)* unternommen worden. Auch vom theoretischen Gesichtspunkte aus beachtenswert ist die Angabe von *R. Hoffmann (i)*, daß die Basedowsymptome, vor allem der Exophthalmus, von der Nase aus durch galvanokaustische Bestreichung der unteren Muschel günstig beeinflußt werden können. Nach *Poppi* wirkt die Entfernung von adenoiden Vegetationen aus dem Rachenraume äußerst günstig auf die Basedowsymptome.

Werfen wir noch einmal einen Rückblick auf das über die *Basedow*sche Krankheit Vorgebrachte, so können wir die pathogenetische Bedeutung der Schilddrüse wohl als sichergestellt betrachten. Ein Basedow mit normaler Schilddrüse ist bisher nicht beschrieben worden. Auch in jenen Fällen, wo man bei genauer Untersuchung keine nennenswerte Schwellung der Schilddrüse finden konnte, ist bei der Operation eine oft ganz erhebliche Vergrößerung des Organes mit entsprechenden histologischen Veränderungen anzutreffen *(Th. Kocher)*.

Die weitere Frage jedoch, ob nur eine quantitativ gesteigerte Tätigkeit des Organes, ein Hyperthyreoidismus, oder zugleich eine qualitative Abänderung der Funktionen, eine Dysthyreosis, vorliegt, kann nicht so leicht beantwortet werden. Wenn auch die meisten Tatsachen zugunsten einer Überfunktion sprechen, so sind doch das Fehlen der histologischen Zeichen einer vermehrten Sekretion, das Scheitern der bisherigen Versuche, durch experimentelle Hyperthyreoidisation einen kompletten Basedow zu erzeugen, insbesonders aber das nicht seltene Vorkommen von Symptomen der Thyreoprivie beim Basedow Momente, welche durch eine Hyperfunktion nicht leicht erklärt werden können. In der Theorie von *Möbius* wurde demnach die Annahme einer gesteigerten und perversen Schilddrüsensekretion vereinigt.

Mit der fortschreitenden Erkenntnis des in der Schilddrüse produzierten Sekretes in bezug auf seine chemische Zusammensetzung und seine physiologischen Wirkungen und bei der genaueren Analyse der klinischen Symptome und ihrer Bedeutung konnte die Annahme eines Dysthyreoidismus dennoch immer mehr in den Hintergrund treten, wenn auch, wie *Kraus (e)* richtig bemerkt, das Basedowproblem zunächst über einen gewissen Punk hinaus nicht gefördert werden kann.

Für die Annahme einer quantitativ geänderten Sekretion der Schilddrüse, für eine Dysthyreosis könnten die Befunde von *H. Klose (c)* aus neuerer Zeit verwertet werden. Dieser Autor berichtete am Chirurgenkongreß 1911 über die Versuche, in welchen es ihm gelang, bei Hunden (rassenreine

Terriers, die durch Inzucht stark degeneriert waren) durch intravenöse Injektion von Preßsaft aus lebensfrischen Basedowstrumen eine spezifische Erkrankung zu erzeugen. Nach Injektion von 1 *cm*³ Preßsaft pro Kilo Tier trat sofort hohes Fieber (bis zu 42°), unregelmäßiger, kaum zählbarer Puls, jaktierende Atmung, allgemeines Körperzittern, Schwitzen, Zucker- und Eiweißausscheidung, in zwei Fällen vorübergehender Exophthalmus ein. Alle Erscheinungen waren nach 6 Tagen vorüber. Nach intravenöser Injektion selbst großer Mengen von frischem Preßsaft gewöhnlicher Strumen war keinerlei Krankheitserscheinung zu beobachten. Zur Entscheidung der Frage, ob hier in der Tat eine experimentell erzeugte Basedowkrankheit vorliegt, wird angeführt, daß hierbei das typische Basedowblutbild erhalten wurde. Nach der Injektion trat zunächst eine Erhöhung der absoluten Zahl der Leukozyten, eine mäßige Polynukleose und eine dementsprechende Verminderung der Lymphozyten ein. Einen Tag später erfolgte ein steiler Absturz in der Zahl der polynukleären Zellen und ein akuter Anstieg der Lymphozyten. Nach Injektion von gewöhnlichem Strumapreßsaft sieht man zunächst nur eine polynukleäre Leukozytose, an den folgenden Tagen ein atypisches Schwanken in dem Mischungsverhältnisse der weißen Blutkörperchen. Basedowstrumapreßsaft erzeugt eine Blutdrucksenkung von 100 *mm* auf 80 *mm*. Nach einem gewöhnlichen Strumapreßsaft bleibt der Blutdruck normal. In der Basedowstruma ist ein äußerst labiles Gift enthalten, dessen Wirkung um so ausgeprägter ist, je frischer der Preßsaft von der Operation weg gewonnen wurde. Schon nach 4—8 Tagen ist die Wirkung erloschen. Eintrocknen, Einlegen in Kochsalzlösung üben den gleichen, gifttötenden Einfluß aus. Nach intravenöser Injektion von Jodkali oder Jodnatrium (Dosis efficax 0·03 *g*, Dosis toxica maxima 0·06 bis 0·07 *g*, Dosis letalis 0·08—0·09 *g* pro Kilo Körpergewicht) konnten die gleichen klinischen Erscheinungen und das gleiche Blutbild erhalten werden wie nach dem Basedowpreßsaft.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse nimmt *Klose* an, daß die *Basedow*sche Krankheit eine Vergiftung mit anorganischem Jod sei und auf einer krankhaft veränderten chemischen Tätigkeit der Schilddrüse beruht. Während die normale Schilddrüse das anorganische Jod aus dem Körper aufnimmt und entgiftet (Jodkali ist nach Zusatz von normalem Schilddrüsenpreßsaft nach einigen Tagen wirkungslos), indem es dasselbe in Jodothyrin umwandelt und als solches aufspeichert, hat die Basedowschilddrüse die Fähigkeit der Jodentgiftung teilweise verloren. Das Jod wird in dieser Schilddrüse in einer Form — als Basedowjod — deponiert, welche leicht anorganisches Jod aus sich frei werden läßt. Dieses übt die gleiche Wirkung aus, wie das intravenös gegebene anorganische Jod. Bei langem Bestehen der Basedowkrankheit kommt es dadurch zum Myxödem, daß die Schilddrüse nicht allein die Fähigkeit der normalen Speicherung des Jods als Jodothyrin, sondern auch die zur Speicherung des Basedowjod verliert, so daß das eingeführte Jod sofort durch die Nieren eliminiert wird.

Die interessanten Versuche von *Klose* sind meines Erachtens zur Begründung seiner Hypothese über das Wesen der *Basedow*schen Krankheit nicht hinreichend. Die wichtigste Frage ist wohl die, ob das von ihm erzeugte Krankheitsbild der Hunde einem echten Basedow entspricht. Aus seiner Schilderung gewinnt man nicht den Eindruck, daß dies der Fall war. Steigerung der Pulsfrequenz, beschleunigte Atmung, Anstieg der Körpertemperatur, Zittern sind vieldeutige und keineswegs charakteristische Erscheinungen.

Nach intravenöser Injektion von körperfremden Eiweißlösungen sind diese Symptome nicht selten zu beobachten. Man sieht die gleichen momentanen Wirkungseffekte, besonders häufig auch den Exophthalmus nach der Injektion von frischen Preßsäften der verschiedenen Organe (Thymus, Milz, Ovarien). Es handelt sich hier offenbar um mehr oder weniger ausgedehnte intravaskuläre Gerinnungen, welche durch die in den Geweben enthaltenen Thrombokinasen erzeugt werden. Tritt der Tod nicht akut ein, dann kommt es in den folgenden Tagen zu einer Albuminurie und Veränderungen des Blutbildes, vor allem zur Leukozytose, welcher sekundär auch eine Vermehrung der mononukleären Elemente folgen kann. Es wird meines Erachtens in erster Reihe von der Menge der Thrombokinasen abhängig sein, daß man mit dem Preßsaft gewöhnlicher Kolloidstrumen nicht die gleichen Folgen herbeiführen kann. Bei Beurteilung von Krankheitserscheinungen, welche durch intravenöse Injektion von Preßsäften hervorgerufen werden, ist demnach Vorsicht geboten.[1])

Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung von Puls und Blutdruck durch die intravenöse Injektion von Preßsäften oder mittels Kochsalzglyzerin hergestellten Schüttelextrakten gewöhnlicher und Basedowstrumen liegen schon von *Schönborn* (aus dem Laboratorium *Gottliebs*) vor. Sie zeigen, daß in der Wirkung auf das Herz- und Gefäßsystem ein prinzipieller Unterschied zwischen Basedowstrumen und gewöhnlichen Kröpfen nicht besteht. Eine graduelle Differenz ließ sich insoferne nach-

---

[1]) In letzterer Zeit berichtet *Baruch* (C. Ch. Nr. 10, 1912) über gelungene Versuche der Erzeugung eines typischen Basedow bei Hunden durch wiederholte intraperitoneale Injektion von Organbrei, gewonnen aus parenchymatösen menschlichen Strumen und Basedowkröpfen. Die Tiere zeigten außerordentlich nervöses Wesen und magerten erheblich ab, einige litten auch an starkem Haarausfall und Durchfall, ferner wurden Tachykardie, Glykosurie, Lymphozytose und bei einigen ausgesprochener Exophthalmus konstatiert. *Baruch* hebt gegenüber *Klose* ausdrücklich hervor, daß in seinen Versuchen mit Organbrei auch nicht von Basedowkranken stammende Schilddrüsen wirksam waren und erklärt die negativen Ergebnisse von *Klose* dadurch, daß die wirksame Substanz der Struma nicht in den Preßsaft übergeht.

Von der Erfahrung ausgehend, daß durch Thymussaft Basedowerscheinungen erzeugt werden können, hat *E. Bircher* (C. Ch. Nr. 5, 1912) lebensfrische Thymusstücke vom Menschen (nicht von Basedowkranken) in die Bauchhöhle von Hunden implantiert. In 5 Fällen gelang es ihm, das volle Krankheitsbild des Morbus Basedowii zu erzeugen. Die seiner vorläufigen Mitteilung beigegebene Photographie eines solchen Hundes läßt in der Tat auch an der äußeren Erscheinung des Morbus Basedowii keinen Zweifel zu. Diesem

weisen, als die typische Wirkung der Thyreoideastoffe (Blutdrucksenkung und sogenannte Aktionspulse) bei Basedowstrumen stärker ausgeprägt war. Neuestens fand *Gley* (ε), daß intravenöse Injektion von Extrakten gewöhnlicher Kröpfe und Basedowstrumen beim Hunde und Kaninchen in gleicher Weise eine beträchtliche und anhaltende Blutdrucksenkung mit Abschwächung der Herzkontraktionen erzeugt, daß aber quantitative Differenzen zwischen beiden Arten von Extrakten nicht nachweisbar sind. Nachdem aber ein Unterschied in der Wirkung der Extrakte normaler und kropfig entarteter Schilddrüsen nach der Ansicht von *Gley* doch besteht — die ersteren sollen die Erregbarkeit der herzregulierenden Nerven steigern (was übrigens nach dem früher Gesagten nicht zutrifft), während die letzteren die Reizbarkeit des Herzvagus vermindern —, so glaubt er, daß in der kropfig entarteten Schilddrüse noch besondere toxische Substanzen enthalten sind.

In einer gemeinschaftlich mit *Cléret* ausgeführten Versuchsreihe konstatierte ferner *Gley*, daß das Serum von Basedowkranken (allerdings von 6 Seris nur 2) bei Hund und Kaninchen, in der Dosis minima von 5 cm^3 pro Kilo intravenös injiziert, eine Beschleunigung der Frequenz mit Verminderung der Amplituden des Pulses und einen sofort eintretenden Druckanstieg erzeugt, welcher bald von einer beträchtlichen Senkung und gleichzeitigen Erregungsherabsetzung des Vagus gefolgt ist. Bei einer zweiten Injektion fehlt der Druckabfall. Bei den von den Autoren in ihren Fig. 1 und 2 abgebildeten Kurven erscheint es mir auffällig, daß sie fast vollkommen identisch sind mit den Blutdruckkurven, welche man bei mit Serum sensibilisierten Hunden nach intravenöser Seruminjektion, sowie nach intravenöser Injektion von Wittepepton erhält. Auch die Wirkungslosigkeit der zweiten Injektion ist recht bemerkenswert. Im ganzen bin ich der Ansicht, daß auch diese Versuche zu einer Schlußfolgerung gegen die hyperthyreoideale und für die dysthyreoideale Genese der Basedowkrankheit nicht berechtigen.

Hunde wurde ein 1 *cm* dickes, handtellergroßes Thymusstück, das einem endemischen Kretin entnommen wurde, in das Netz implantiert. Nach zweimal 24 Stunden zeigten sich die ersten Erscheinungen, starke Unruhe, Nahrungsverweigerung, kolossaler Durst. Am dritten Tage trat Tachykardie ein, die rasch bis auf 180 Pulsschläge anstieg. Daneben war in den Pfoten ein feinschlägiger Tremor vorhanden, das Zittern konnte sich auch über den ganzen Körper erstrecken. Nach 4 Tagen begann eine Protrusio bulbi, die am 20. Tage ihren Höhepunkt erreichte, einige Tage stationär blieb und dann langsam zurückging, aber erst nach 5 Monaten völlig verschwunden war. Die Lidspalte blieb weit, das Auge konnte nicht geschlossen werden, das obere Lid folgte beim Blicksenken nicht mit. Die Struma wurde erst nach 4—5 Wochen als weicher Tumor fühlbar. Am Ende der ersten Woche war eine deutliche Lymphozytose vorhanden, die allerdings nicht lange anhielt. Bei eiweißreicher Kost enthielt der Urin Zucker. Die Tachykardie dauerte über drei Monate und konnte noch später bei Erregung des Tieres nachgewiesen werden. Die anderen Zeichen blaßten ziemlich rasch ab, die Struma blieb bestehen. Dieser Versuch kann meines Erachtens als einwandfrei erzeugter experimenteller Basedow betrachtet werden.

Wenn überhaupt Versuche mit Organextrakten zur Beweisführung herangezogen werden, dann scheint der von *Fonio* erbrachte Nachweis, daß die charakteristische stoffwechselsteigernde Wirkung der Schilddrüsenstoffe beim Myxödem in der gleichen Weise und sogar in erhöhtem Maße auch den Extrakten von Basedowstrumen zukommt, sehr überzeugend für einen qualitativ ungeänderten und quantitativ vermehrten Chemismus der Schilddrüse beim Basedow zu sprechen.

Daß beim Morbus Basedow aktive Schilddrüsenstoffe in vermehrter Menge im Blute kreisen, konnte auch mit Hilfe einer anderen Methode, welche feinere Veränderungen im Stoffwechselgetriebe nachzuweisen imstande ist, festgestellt werden. *Reid Hunt (c)* konnte bei der später noch näher zu besprechenden Azetonitrilreaktion mit dem Blute eines Basedowkranken die gleiche Resistenzerhöhung bei Mäusen erzeugen, wie mit den kleinsten Mengen Schilddrüsensubstanz. In Übereinstimmung damit fand *Ghedini (g)* in drei Basedowfällen, daß die Verfütterung des getrockneten Blutes an weiße Mäuse diese gegen die sicher tödliche Dosis von Azetonitril schützt. *Gottlieb (e)* konnte bei Ratten durch Basedowblut in zwei untersuchten Fällen die gleiche Hemmung der Morphinzerstörung erzielen, wie durch Fütterung mit Thyraden.

Gegen den Hyperthyreoidismus beim Morbus Basedow wurde insbesondere ins Feld geführt, daß die Struma Basedowiana bei der chemischen Untersuchung keine Zeichen der vermehrten Schilddrüsentätigkeit aufweist. Wie bereits erwähnt, fand *Oswald (d)* das Jodthyreoglobulin in Basedowstrumen vermindert und betrachtete diese Strumen auf Grund der Jodarmut als funktionell minderwertig. Sie scheiden überhaupt kein Sekret aus oder ein physiologisch weniger wirksames, als normale Schilddrüsen. Gegenüber *Oswald* erklärte *F. Kraus (e)* mit Berechtigung die Jodarmut der Basedowstruma durch eine Abnahme der Speicherungsfähigkeit bzw. durch überschnelle Ausschüttung der wirksamen Substanz. Eine Hyperfunktion solcher Schilddrüsen kann auch *Oswald* nicht in Abrede stellen, doch meint er, es handle sich hierbei wohl um eine Mehrbildung von Schilddrüsensekret, doch um ein minderwertiges Produkt. Neuestens gibt auch *Oswald (n)* zu, daß beim Morbus Basedowii eine gesteigerte Schilddrüsenfunktion vorhanden ist, die nach seiner Auffassung erst sekundär auf dem Wege einer erhöhten Reizbarkeit des Sympathicus zustande kommt.

Die Frage des Jodgehaltes der Basedowschilddrüse wurde in ausgedehnten Untersuchungen von *A. Kocher (e)* nochmals einer Bearbeitung unterzogen und erhielt eine, von der *Oswald*schen einigermaßen abweichende Beantwortung. *Kocher* konnte feststellen, daß der Gesamtjodgehalt der Basedowschilddrüse noch wechselnder ist, als in der Norm, indem er sich vom normalen Durchschnittswert absolut und noch mehr relativ bald weit nach oben, bald weit nach unten entfernt. Die Gesamtquantität des vorhandenen Thyreoglobulins erfährt in der *Basedow*schen Drüse gegenüber den Durchschnittswerten der normalen Drüse eine erhebliche Ab-

nahme, die um so bedeutender ist, als es sich beim *Basedow* um vergrößerte Drüsen handelt. Diese Verminderung der Quantität des Thyreoglobulins steht im scharfen Gegensatz zu der auffälligen Vermehrung derselben Substanz in den Kolloidstrumen. Der Jodgehalt des Thyreoglobulins ist ein sehr wechselnder. Er ist weder der Menge des vorhandenen Thyreoglobulins, noch dem Gesamtjodgehalt der Drüse proportional. Es hat sich aber gezeigt, daß hier das vorhandene Jod offenbar nur zum kleinen Teil an Globulin gebunden ist. Bei nur kompaktem Kolloid ist das Thyreoglobulin stark jodhaltig, bei dünnflüssigem Kolloid ist nur wenig von dem in großer Quantität in der Drüse vorhandenen Jod an das Thyreoglobulin gebunden. Ist sehr wenig oder kein Kolloid in der Drüse nachweisbar, so ist sehr wenig oder kein Jod zu finden und das vorhandene Thyreoglobulin ist sehr wenig jodhaltig oder ganz jodfrei.

Die Quantität des zweiten in der Schilddrüse vorhandenen Eiweißkörpers, des phosphorhältigen Nucleoproteids, fand *A. Kocher* in den Basedowdrüsen wechselnd und entgegengesetzt proportional zur Quantität des vorhandenen Globulins, jedoch mit dem wechselnden Jodgehalt des Globulins variierend, so daß eine engere gegenseitige Beziehung zwischen beiden Schilddrüseneiweißkörpern anzunehmen ist. *A. Kocher* schließt aus seinen Untersuchungen, daß bei der *Basedow*schen Krankheit zuerst und in akuten Fällen am stärksten, eine Vermehrung der Funktion der Schilddrüse eintritt, insofern als eine vermehrte Sekretion verstärkter Produkte aus der Drüse stattfindet. Das in den Zellen offenbar reichlich neuproduzierte Material wird nicht gespeichert und eingedickt, sondern sofort sezerniert. Am häufigsten findet man Schilddrüsen, wo in einem Teile die Bläschen noch gespeichertes Material enthalten, während in den anderen keine Speicherung mehr stattfindet. Die Frage, ob das Material, welches gespeichert ist, wegen der Geschwindigkeit der Resorption gar nicht oder nur teilweise chemischen Umsetzungen unterliegt, die bei längerem Verweilen reichlicher und intensiver vor sich gehen, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Was endlich das Vorkommen von thyreopriven Symptomen beim Basedow betrifft — eine Tatsache, welche sehr häufig gegen die hyperthyreoideale Genese angeführt wird —, so begegnen wir dem gleichen Phänomen auch bei der Affektion anderer innersekretorischen Organe, beispielsweise bei der Hypophyse und den Keimdrüsen, wo man auch öfter Symptome der Hyper- und Hypofunktion nebeneinander sehen kann. Es ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die ständige gesteigerte Tätigkeit zu einer temporären funktionellen Insuffizienz führen kann, welche später auch anatomisch zum Ausdruck gelangen könnte.

In dem ständigen Kreisen von abnorm großen Mengen oder von überaus wirksamen Schilddrüsenstoffen finden alle Symptome des Morbus Basedow ihre hinreichende Erklärung, wenn man berücksichtigt, daß einerseits die

Ausbreitung und Intensität der Erscheinungen von dem Maße der Schilddrüsenaffektion abhängig ist und daß andererseits die Symptome variable und differente sein können, weil das Schilddrüsensekret selbst auf differente Gewebe und Organfunktionen modifizierend einwirkt. Es können, wie *Eppinger* und *Hess* richtig hervorgehoben haben, ganz verschiedene Störungen in Erscheinung treten, je nachdem die Erkrankung sympathikotonische oder vagotonische Individuen betrifft.

Die *Basedow*sche Krankheit ist durch eine Überflutung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen bedingt, welche eine elektive Wirkung im Sinne einer Erregung oder Erregbarkeitssteigerung auf das vegetative Nervensystem in seinem sympathischen und zum Teile auch in seinem autonomen Teile entfalten und auch die Tätigkeit anderer, mit der Schilddrüse in Beziehung stehenden innersekretorischen Organen (Thymus, Hypophyse, Keimdrüsen, Nebennieren) beeinflussen. Bei dieser Sachlage könnte nochmals die Frage aufgeworfen werden, ob das Primum movens für die Hyperfunktion der Schilddrüse beim Morbus Basedow in der Schilddrüse selbst oder außerhalb derselben zu suchen ist, eine Frage, bei deren Beantwortung wir mit Rücksicht auf die geringen Kenntnisse in der Ätiologie der Krankheit nur auf Vermutungen angewiesen sind. Das auffällige Überwiegen des weiblichen Geschlechtes und das häufige Einsetzen der *Basedow*schen Krankheit, wie auch von Zuständen hyper- und hypothyreoidealer Art im Anschluß an die Funktionsänderungen der Keimdrüsen (Pubertät, Menstruation, Gravidität, Laktation), sind zweifellos bemerkenswerte Tatsachen, welche auf die Bedeutung der Keimdrüsen beim Zustandekommen der Sekretionsanomalie der Schilddrüse hindeuten. Beim relativ häufigen Vorkommen einer Thymushyperplasie und sonstiger Zeichen des Status thymico-lymphaticus (Hypoplasie des chromaffinen Systems, hypoplastische Minderentwicklung des Genitales) und insbesondere bei dem nahezu konstanten Befunde von lymphatischem Gewebe in der Schilddrüse handelt es sich um Tatsachen, welche vorläufig nur registriert werden, in der Zukunft jedoch vielleicht eine große Bedeutung für die Aufklärung der *Basedow*schen Krankheit gewinnen können.[1])

Die genauere Kenntnis der Innervationsverhältnisse der Schilddrüse weist endlich auf die Möglichkeit hin, die Ursache der Sekretionsanomalie, welche sich zunächst in einer größeren Empfänglichkeit des Schilddrüsenparenchyms für Jod manifestiert, in einer primären Erkrankung der Sekretionsnerven der Schilddrüse, des Sympathicus oder seiner Ursprungsgebiete im Nervensystem zu suchen, und ebnet die Wege für eine neurogen-thyreogene Theorie des Morbus Basedowii.

---

[1]) Es ist bemerkenswert, daß der erste echte experimentelle Basedow von *E. Bircher* durch Implantation von Thymusgewebe erzeugt wurde.

Der Kropf.

Zur Entscheidung der Frage, ob der Kropf zum Hyperthyreoidismus zu rechnen sei, muß einerseits die pathologische Anatomie und andererseits die genaue klinische Analyse herangezogen werden.

Unter Kropf, Struma versteht man im allgemeinen eine Volumzunahme der Schilddrüse, welche nicht akut und vor allem ohne nennenswerte Entzündungserscheinungen zustande kommt. Anatomisch kann aber eine Schilddrüsenschwellung durch die Beteiligung der verschiedensten Gewebsanteile der Drüse zustande kommen. Zirkulationsstörungen, vor allem die Stauungshyperämie bei allgemeiner Stauung oder bei Kompression der Halsvenen, wahrscheinlich auch die kongestive Hyperämie, führen teils zu transitorischen Schwellungen, teils zu andauernden Gefäßerweiterungen und einer Volumzunahme der Schilddrüse (Struma vasculosa hyperaemica oder aneurysmatica und varicosa). Bei der Stauung bedingt die Verhinderung des venösen Abflusses sekundäre parenchymatöse Veränderungen (Epitheldesquamationen, Kolloidschwund). Die bösartigen Neubildungen der Schilddrüse, Karzinome und Sarkome, bedingen diffuse, knotige, rasch zunehmende und beträchtliche Vergrößerungen (Struma maligna), die häufig in einer bereits strumösen Drüse entstehen. Ihre pathologische Dignität liegt im schrankenlosen Wachstum, in der mechanischen Kompression der Halsorgane und nur zum geringsten Teile in Schädigungen der Funktion der Schilddrüse selbst. Von Interesse ist es, daß Metastasen von malignen Neoplasmen der Schilddrüse, z. B. in den Knochen, eine funktionelle Leistung als Ersatz für die operativ entfernte ganze Thyreoidea entfalten können *(v. Eiselsberg) (g)*.

Uns interessiert hier nur die Vergrößerung der Schilddrüse beim gutartigen Kropf (Struma benigna), welcher zum größten Teile auf Wucherungsvorgängen des Schilddrüsengewebes selbst beruht. Dieses Gewebe ist durch einen relativ hohen Grad von Proliferationsvermögen ausgezeichnet. Es zeigt sich dies zunächst schon darin, daß man nach partieller Exstirpation der Schilddrüse im zurückgebliebenen Rest eine äußerst lebhafte Regeneration wahrnehmen kann. Wenn man beim Hunde von einem Schilddrüsenlappen etwa $^1/_{10}$ zurückläßt, so regeneriert sich dieser Rest in wenigen Monaten nahezu auf ein Drittel; überdies vergrößert sich auch der zurückgebliebene Paarling. Diese kompensatorische Hypertrophie ist durch die Verminderung des interstitiellen Gewebes charakterisiert. Die Hyperplasie wird ausschließlich durch das epitheliale Gewebe herbeigeführt. Die Azini sind kleiner, in der Anzahl vermehrt, man trifft nur vereinzelte größere Follikel. Der Follikelinhalt ist dünnflüssiger, weniger chromophil und weniger retraktil, das Follikelepithel ist hochzylindrisch und enthält Mitosen.

Eine aktive Hyperplasie des Schilddrüsengewebes und gleichzeitige starke Kolloidansammlung in den Follikeln trifft man auch im Gefolge von physiologischen Zuständen, z. B. in der Pubertät und während der

Gravidität. Es kann hierbei zu einer, zuweilen schon makroskopisch erkennbaren Größenzunahme des Organs kommen.

Die Wucherungstendenz des Schilddrüsenepithels zeigt sich in dem Auftreten von einzelnen multiplen Knoten, welche zu einer derartigen Vergrößerung der Schilddrüse führen, daß man von einer Struma nodosa spricht. Durch neuere, unter *Aschoffs* Leitung ausgeführte Untersuchungen von *Kloeppel* ist der Nachweis geführt worden, daß solche Knoten nicht nur in den Gebirgsschilddrüsen der Kropfgegenden (Freiburg), sondern auch in Tieflandschilddrüsen (Göttingen, Berlin), wenn auch in geringerer Anzahl und Größe vorkommen.

Die Knoten entstehen aus Epithelwucherungen des Schilddrüsenläppchens, und zwar vorwiegend der zentralen Drüsengänge und machen einen typischen Entwicklungsgang durch, indem das Zentrum frühzeitig vernarbt, während die peripheren Teile weiter wachsen. Es handelt sich um eine echte Geschwulstbildung, um Adenome der Schilddrüse und nach *Aschoff (h)* sind alle in den Lehrbüchern aufgezählten verschiedenen Formen der Struma nodosa nur verschiedene Entwicklungsstadien eines und desselben Adenoms.

Die nachfolgenden Untersuchungen *(Davidsohn, Clerc, Wegelin)* bestätigten diese Befunde und zeigten, daß Knoten in der Schilddrüse eine sehr große geographische Verbreitung besitzen und auch in Gebieten vorkommen, die bisher als kropffrei galten (Norddeutschland, Schleswig-Holstein, Dänemark). Zumeist handelt es sich nur um kleine Knötchen, welche weder das Volumen, noch das Gewicht einer Schilddrüse deutlich vermehren, während in den aus kropfreichen Gegenden stammenden Schilddrüsen ein starkes Wachstum der Knoten durch eine allgemeine Hyperplasie des ganzen Organes verdeckt wird. Nachdem die ersten Anfänge der Adenome nicht in kongenital angelegten Keimen bestehen, sondern sich erst später aus dem Epithel normaler Schilddrüsenbläschen bilden *(Hitzig, Michaud)*, ist es begreiflich, daß bei der allgemeinen Wucherungstendenz des Epithels der Gebirgsschilddrüsen in diesen auch zirkumskripte Epithelwucherungen exzessive Formen annehmen. In späteren Stadien kann allerdings durch das starke Wachsen der Knoten die diffuse Hyperplasie verdeckt und das Gewebe zwischen den Knoten atrophisch werden.

Der eigentliche, endemisch vorkommende, durch die Vergrößerung der Schilddrüse charakterisierte Kropf beruht auf einer echten Schilddrüsenhypertrophie, ist eine **Struma diffusa.** Es kommt hier zu einer allgemeinen Wucherung der Drüsenzellen, teils in Form von soliden Zellhaufen, teils als Sprossen und Ausläufer vorhandener Follikel, wodurch verzweigte Schläuche oder durch Abschnürung neue kleinere Bläschen entstehen. Die neugebildeten Follikel haben zumeist einen kolloiden Inhalt, doch ist das Kolloid in seiner Menge stark verringert, so daß in der Raumeinheit weniger Kolloid enthalten ist als in normalen Schilddrüsen. Die Gesamtmenge des Kolloids kann natürlich infolge der Größenzunahme des Organs größer sein, vielfach ist sie auch geringer als

in normalen Schilddrüsen. Diesen rein parenchymatösen Kropf trifft man zumeist nur bei jugendlichen Individuen und im Beginn der Kropfbildung an. Später kommt es zu einer Zunahme des Kolloids, einer Erweiterung und prallen Füllung der Follikel, zu einer starken Abplattung und zum Schwund des Follikelepithels und zur Konfluenz der einzelnen Follikel zu größeren Bläschen (Struma colloides). In einzelnen Fällen tritt ein Schwund der Scheidewände der Follikel ein und es entstehen Kröpfe mit großen Kolloidzysten (Struma colloides cystica). Mit der Kolloidspeicherung kommt die Epithelwucherung zumeist zum Stillstande, manchmal dauert sie allerdings fort, aus neuen Epithelzapfen bilden sich durch Abschnürung neue Follikel mit Kolloidinhalt (Struma colloides diffusa).

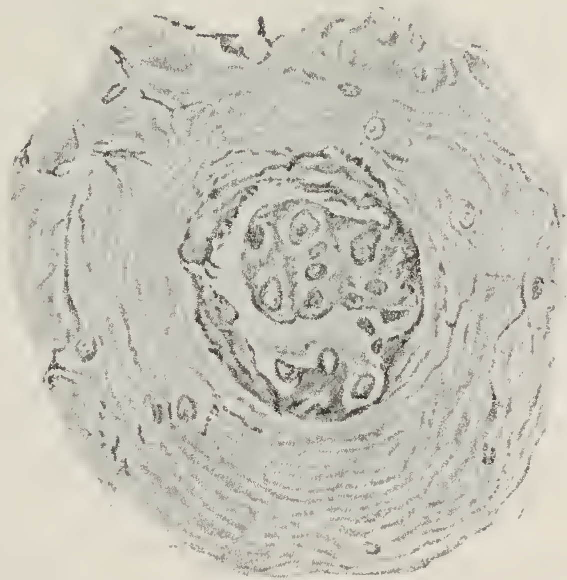
Die Kenntnis der pathologischen Histologie der endemischen Struma ist in den letzten Jahren vor allem durch die Arbeiten aus dem Berner pathologischen Institut wesentlich erweitert worden. Hierdurch erhielt auch die Genese des endemischen Kropfes neue Aufklärungen. Es zeigte sich zunächst, daß in Kropfgegenden bereits die normalen Schilddrüsen gegenüber solchen aus kropffreien Ländern auffällige Differenzen aufweisen. Sie sind zunächst viel größer und schwerer und die Differenzen des Durchschnittsgewichtes sind bereits im Kindesalter sehr deutlich ausgeprägt. Auf die Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung, vor allem den Jodgehalt der Schilddrüsen aus kropffreien- und Kropf-Ländern, haben bereits *Baumann* und *Oswald* hingewiesen. Der absolute Jodgehalt der kropfig entarteten Drüsen ist infolge des hohen Gewichtes naturgemäß ein sehr hoher. Nachdem aber auch der relative Jodgehalt der Berner Drüsen ein sehr hoher ist, trotzdem der relative Gehalt an Kolloid verringert ist, muß wohl ein größerer Jodreichtum des Kolloids selbst in diesen Drüsen angenommen werden.

Im histologischen Bau ergeben sich wichtige Unterschiede schon bei normalen Drüsen aus Kropfgegenden gegenüber den normalen Drüsen aus kropffreien Gegenden. Sie betreffen zunächst die Größe der Follikel, welche in den Schilddrüsen aus der nordischen Ebene im Kindesalter und beim Erwachsenen um das Doppelte oder Dreifache größer sind als in den Berner Drüsen. Die Differenz verringert sich erst im Greisenalter, wenn die Altersatrophie zu einer starken Verkleinerung der Follikel führt, bleibt aber auch dann noch nachweisbar. Die Zeichen der Altersatrophie treten in den Drüsen der Kropfländer früher ein und diese bewirkt eine beträchtlichere Gewichtsabnahme als in den Tieflandschilddrüsen.

Besondere Eigentümlichkeit zeigen die Gefäße. Es finden sich nicht nur die von *Schmidt* beschriebenen, auch in der normalen Schilddrüse vorkommenden Arterienknospen in den Berner Drüsen auffallend häufig vor (Fig. 62), sondern es zeigen sich auch bereits in den Drüsen einer frühen Altersperiode sklerotische Veränderungen der Arterien in verschiedenen Stadien bis zur Verkalkung der Gefäßwand.

Das Follikelepithel zeigt bereits in den kindlichen Berner Schilddrüsen eine weit ausgebreitete Desquamation und zeichnet sich vor allem durch viele sehr große chromatinreiche Kerne aus. Das Kolloid der Berner Drüsen hat eine festere Konsistenz, zeigt weniger Retraktionserscheinungen und färbt sich intensiver als in den norddeutschen Drüsen. Die als Kolloid aufgefaßte homogene Substanz in den Lymphgefäßen ist in den Berner Drüsen viel seltener und spärlicher. Im ganzen zeigen die normalen Gebirgsland-Schilddrüsen das Bild einer epithelialen Hyperplasie mit Verminderung der Bildung und vor allem des Übertrittes des Kolloids in die Lymphbahnen, Veränderungen, welche den ersten Anfängen der Struma diffusa entsprechen. Diese Befunde sprechen dafür, daß das Kropfgift schon sehr frühzeitig, vielleicht schon im intrauterinen Leben die Schilddrüse affiziert. *Cora Hesselberg* konnte tatsächlich schon in fötalen Berner Schilddrüsen hochgradige Epitheldesquamationen mit Kerndegenerationen nachweisen.

Fig. 62.



Arterienknospen in einer Berner Schilddrüse. Elastikafärbung *Weigert*. Nach *E. Sanderson-Damberg*.

Was nun die Art der Schilddrüsenaffektion durch das Kropfgift betrifft, kann wohl ehestens eine primäre Schädigung des Follikelepithels und vielleicht auch eine Schädigung der Gefäße angenommen werden. Die Wucherung des Epithels ist offenbar eine sekundäre und hat einen regenerativen Charakter. Die histologische Untersuchung der Rattenkröpfe, die auf experimentellem Wege erzeugt wurden, zeigte neben adenomatösen Strumaformen sehr häufig eine Struma diffusa mit Desquamation des Epithels, Veränderungen der Kernform und Kerngröße, Schwund des Kolloids, im ganzen also Bilder, welche der menschlichen Struma entsprechen. *E. Bircher* hebt insbesondere hervor, daß sowohl im Beginn als auch namentlich bei längerer Behandlung mit Kropfwasser degenerative Veränderungen der Schilddrüse anzutreffen sind, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit jenen in der Kretin-Schilddrüse aufweisen.

Keineswegs gestattet das histologische Bild der Struma diffusa die Schlußfolgerung einer Hypersekretion. In den ersten Entwicklungsstadien besteht vielmehr eine verminderte Kolloidproduktion und vor allem verringerte Abfuhr des gebildeten Kolloids. Der letztere Umstand bedingt weiterhin eine Ansammlung des Kolloids in den Follikeln und auf diese Weise kommt es dann vor allem zur Zeit der größeren Funktionsleistung der Drüse in der Pubertät und Gravidität zur Ausbildung des Kolloidkropfes. In diesem ist die Epithelwucherung bereits zum Stillstand gekommen und die weitere Kolloidproduktion reicht gewöhnlich nur zur

Deckung des Abflusses hin. Es finden sich wohl in jeder Struma auch hyperplastische, anscheinend stärker sezernierende Anteile, doch neben solchen andere, in der Degeneration weiter fortgeschrittene, so daß die Gesamtleistung von jener einer normalen Schilddrüse kaum wesentlich abweichen dürfte.

Der anatomische Befund zeigt beim endemischen Kropf der Gebirgsländer, zumindest bei seiner Entstehung, ein funktionell minderwertiges Schilddrüsengewebe, das dann späterhin durch die ihm eigene lebhafte Proliferation zur hyperplastischen Wucherung gelangt. So wird der durch die Degeneration erzeugte Ausfall gedeckt und vielleicht auch zuweilen überkompensiert.

Bei der, an keine geologische Formation geknüpften Struma nodosa ist die Adenombildung von vornherein ein Zeichen der Überfunktion der Schilddrüse, die sich allerdings in mäßigen Grenzen hält. Es kann durch stärkeres Wachstum der Knoten einerseits eine allgemeine Hyperplasie des ganzen Organes mit evidenter Überfunktion zustande kommen und andererseits kann das zwischen den Knoten befindliche Gewebe atrophieren und dadurch wieder ein entsprechender Ausfall an funktionierendem Gewebe hervorgerufen werden. Soweit man aus dem histologischen Bilde schließen darf, sind es am ehesten diese Kröpfe, bei welchen eine Hyperthyreosis besteht oder zum mindesten durch äußere Einflüsse, wie z. B. unter der Einwirkung von Jod, sehr leicht entstehen kann.

Für welche Funktionsalterationen der Schilddrüse beim Kropfe spricht die klinische Symptomatologie?

Beim einfachen Kropf werden jene tiefgreifenden Veränderungen des Stoffwechsels, welche durch die Hyperfunktion der Schilddrüse beim Morbus *Basedow* hervorgerufen werden, im allgemeinen vermißt. In den bisherigen Untersuchungen konnte eine wesentliche Abweichung des Stoffwechsels von der Norm nicht konstatiert werden. Auch die übrigen krankhaften Symptome, die mannigfachen Beschwerden der Kropfkranken stehen nur zum geringsten Teile mit der geänderten Funktion der Schilddrüse in pathogenetischem Zusammenhange. Am ehesten wären noch die Störungen von seiten der Atmung und des Herzens von diesem Gesichtspunkte zu betrachten. Eine nähere Analyse ergibt aber, daß zunächst die Respirationsstörungen einerseits durch die mechanisch bedingte Trachealstenose und andererseits durch die mechanische Beeinträchtigung der Nerven des Kehlkopfes zwanglos erklärt werden können. Die durch die Struma bewirkten Funktionsstörungen am Herzen, welchen auch eine klinisch und anatomisch nachweisbare Dilatation und Hypertrophie besonders des rechten Herzens entspricht, werden zum Teil durch mechanische Schädigung der venösen Zirkulation (*Rose*sches Kropfherz), zum Teil durch die Behinderung der Atmung (*Kocher*sches dyspnoisches Kropfherz), vielleicht auch durch eine Kompression der Herznerven hervorgerufen.

Beim Stauungskropf kann die Verhinderung des venösen Abflusses aus der Schilddrüse sekundär zu histologischen und funktionellen Alterationen führen, die den Veränderungen bei der *Basedow*struma verwandt sind, so daß hyperthyreotische Symptome in Erscheinung treten können.

Das durch kardio-vaskuläre Symptome, wie Herzklopfen, Tachykardie mäßigen Grades, geringe Verbreiterung des Herzens, Glanzauge, feinschlägiger Tremor, Neigung zu Schweißen und Dermographismus charakterisierte *Kraus*sche Kropfherz kann zweifellos als hyperthyreotoxisches Äquivalent betrachtet werden. Hier besteht eine Analogie mit den Erscheinungen, welche man bei Tieren durch Hyperthyreoidisation experimentell erzeugen kann, und mit der *Basedow*schen Krankheit. Bei Ratten, welche durch Tränkung mit Kropfwasser parenchymatöse Kröpfe bekamen, konnte *E. Bircher* eine Vergrößerung des Organes (erhebliche Gewichtszunahme und Wandverdickung) nachweisen, so daß er der strumigenen Noxe einen direkten schädigenden Einfluß auf das Herz zuschreibt.

Der Unterschied in der Genese des mechanischen und toxischen Kropfherzens zeigt sich auch in den differenten Erfolgen der Operativentfernung des Kropfes. Bei vorwiegend mechanischer Einwirkung der Struma ist eine objektive Besserung der Herzveränderungen, insbesondere der Dilatation nach rechts nicht zu beobachten. Bei Fällen mit vorwiegend toxischer Strumawirkung ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem Grade der Rückbildung des Herzens nach links und der Größe des zurückgelassenen Strumarestes. In den Mischformen von mechanischer und toxischer Wirkung mit Verbreiterung des Herzens nach rechts und links trat nur in dem Maße Rückbildung des Herzens ein, als die toxischen Symptome sich rückgebildet hatten *(Blauel)*.

Möbius glaubte eine Reihe aufstellen zu können, welche mit den gewöhnlichen Kropffällen ohne Basedowsymptome beginnt, dann eine allmähliche Zunahme in der Zahl dieser Symptome aufweist, bis zum Schlusse das vollständige Bild des Basedow erreicht ist. *Kraus* hält jedoch aus klinischen Gründen eine solche Aufstellung für nicht gerechtfertigt. Denn in der übergroßen Mehrzahl der Kropffälle fehlen die charakteristischen Basedowzeichen und, was besonders wichtig ist, die charakteristischen Alterationen des Stoffwechsels.

Eine Disposition der Kropfpatienten für Basedowerscheinungen ist unverkennbar, allerdings weniger bei den Kolloidkröpfen, als bei den hyperplastischen Strumaformen. Den von *Hofmeister* beobachteten Einfluß der geologischen Formation, welcher Kropf entstammt, auf die Herzstörungen konnte *Blauel* nicht bestätigen. Die Hauptschädlichkeit, welche bei bestehendem Kropf eine zum Basedow führende Hyperfunktion auslösen kann, ist der Mißbrauch von Jodpräparaten.

Funktionell kann die einfache Struma keineswegs mit Hyperthyreoidismus identifiziert werden, denn jene Überfunktion, welche man nach dem anatomischen Bilde erwarten könnte, gelangt in den klinischen

Erscheinungen beim Kropf nicht zum Ausdruck. Allerdings muß man bedenken, daß die kropfige Degeneration der Schilddrüse nur eine anatomische Diagnose darstellt, daß die Hypersekretion selbst im histologischen Bilde nicht immer nachweisbar ist, und daß neben hyperplastischen, stärker sezernierenden Partien des Organes vielfach auch solche vorhanden sind, in welchen die fortschreitende Degeneration zu einer Verminderung oder völligen Aufhebung der Funktion führt. Daß Kropf und Kropf, wie *Kocher* betont, nicht identische Dinge sind, geht schon daraus hervor, daß nach der Strumektomie durch eine aus einem Schilddrüsenrest wachsende Struma einmal bereits bestehende Ausfallserscheinungen gebessert und das andere Mal solche erst hervorgerufen werden können. Der endemische Kropf und der endemische Kretinismus, deren gemeinsame Ätiologie allseitig anerkannt ist, zeigen, daß die beträchtliche Volums- und Gewichtszunahme der Schilddrüse seltener mit den leichten Symptomen einer Übertätigkeit, viel häufiger mit schweren Erscheinungen der verminderten Funktion des Organes verknüpft sein kann. Die Kropfnoxe bewirkt anscheinend eine mehr oder weniger tiefgreifende Schädigung des Schilddrüsengewebes, das mit einer zuweilen exzessiven regenerativen Wucherung antwortet. In dem Vorangehen oder Bestehen von hypothyreoidealen Symptomen, welchen sich erst später jene der Hyperthyreosis anschließen können, könnte geradezu ein Kriterium des endemischen Kropfes gesucht werden. Die territorial nicht beschränkten, weit verbreiteten Formen der Struma nodosa erheischen eine andere Beurteilung. Hier besteht anatomisch von vorneherein eine Hyperplasie des Schilddrüsengewebes, die sich schon ohne makroskopisch nachweisbare Vergrößerung des Organes funktionell in einzelnen hyperthyreoidealen Zeichen manifestieren kann und weiterhin die Grundlage für eine Disposition zum Morbus Basedowii bildet.

Zur Theorie der Schilddrüsenfunktion.

Die vorgebrachten Daten über die Folgen der Hypo- und Athyreosis, über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe und die Erscheinungen der Hyperthyreosis bei Tieren und Menschen können als Grundlage für eine zusammenfassende Erörterung der Schilddrüsenfunktion dienen.

Die Schilddrüse war das erste Organ, dessen Funktion vom Gesichtspunkte der innersekretorischen Leistungen betrachtet wurde. Hier begegnen wir zum erstenmal der Annahme, daß unter dem Begriffe der inneren Sekretion zweierlei subsumiert werden müsse. Erstens die positive produktive Tätigkeit und zweitens eine, als negative Sekretion bezeichnete Entgiftungsaktion. Dementsprechend haben wir eine Sekretions- und eine Entgiftungstheorie der Schilddrüsenwirkung. Die antitoxische Aktion der Schilddrüse bildet übrigens eine, beiden Theorien gemeinsame Annahme. Denn auch die heute vorherrschende Sekretionstheorie nimmt an, daß das in der Schilddrüse gebildete Sekret zur Entgiftung von

toxischen Produkten dient, welche bereits im normalen Stoffwechsel entstehen oder beim Ausfall des Organs quantitativ oder qualitativ abnormerweise gebildet werden sollen. Ein Gegensatz zwischen beiden Theorien besteht nur in bezug auf den Ort der Entgiftung, indem nach der Sekretionstheorie die Entgiftung der Toxine im Kreislauf stattfinden soll, während die Entgiftungstheorie diesen Vorgang in die Schilddrüse selbst verlegt.

In der historischen Entwicklung der Kenntnisse der Ausfallserscheinungen der Schilddrüsenfunktion, in der Tatsache, daß die akut nervösen Folgeerscheinungen der Schilddrüsenexstirpation zunächst und besser bekannt geworden sind, dürfte die Ursache gelegen sein, daß sich die Idee einer Autointoxikation beim Wegfall des Organs den Beobachtern in erster Linie aufdrängte. Erst später nach dem Bekanntwerden des jodhaltigen Körpers in der Schilddrüse konnte mit der sekretorischen Tätigkeit des Organs gerechnet werden, wobei aber die Erfolge der Substitutionstherapie immer noch in einer giftbindenden und giftzerstörenden Wirkung der Schilddrüsenstoffe ihre naheliegendste Erklärung fanden. Diese Ansicht hat heute noch eine so weite Verbreitung, daß es uns notwendig erscheint, ihre Grundlagen näher ins Auge zu fassen.

Die eigentliche Entgiftungstheorie, von *Notkin* zuerst aufgestellt und von *F. Blum (a, b, i)* wieder aufgenommen und weiter ausgebaut, dürfte allerdings unter jenen Forschern, welche in der Schilddrüsenfrage über eigene Erfahrungen verfügen, nicht viel Anhänger mehr besitzen. Wenn wir dieselbe dennoch einer kurzen kritischen Besprechung unterziehen, so geschieht dies aus dem Grunde, weil sie von *Blum* selbst zu der von ihm als Irrlehre bezeichneten Lehre der inneren Sekretion in scharfen Gegensatz gestellt wird und gewissermaßen den letzten Angriff auf diese Lehre darstellt.

Die Entgiftungstheorie von *Blum* kümmert sich nicht um die zwei differenten Teile des Schilddrüsenapparates, denn nach ihr ist „die Schilddrüse keine sezernierende Drüse, sondern ein entgiftendes Organ, das durch Herausgreifen bestimmter Gifte aus dem Kreislaufe und intraglanduläre Entgiftung hauptsächlich für das Zentralnervensystem schützend wirkt“. Die Gifte, Enterotoxine, sollen im Darme, und zwar besonders reichlich aus der Fleischnahrung entstehen. Sie werden in der Schilddrüse gebunden und allmählich entgiftet. Hierbei entstehen als Zwischenprodukte Thyreotoxalbumine, die nach ihrer völligen Entgiftung als unschädliche Exkrete die Schilddrüse verlassen.

Die bei Ausfall der Schilddrüsentätigkeit auftretenden schweren Störungen, die akute Tetanie mit degenerativen Veränderungen im Zentralnervensystem, die Kachexie, Verblödung und Geistesstörungen, die interstitielle Nephritis und die schweren Augenstörungen können nach *Blum* nur als Vergiftungen gedeutet werden. *Blum* erblickt in dem schon von *Horsley* hervorgehobenen Einfluß der Nahrung auf die postoperativen Erscheinungen einen Beweis für das Eindringen eines toxischen Agens, das de norma von der Schilddrüse abgefaßt und entgiftet wird. Der Entgiftungs-

16*

prozeß geschieht durch Jodierung des giftigen Eiweißkörpers, wobei intermediär ein jodhaltiges ungesättigtes Thyreotoxalbumin entsteht. Dieser Körper ist giftig, wirkt auf das Herz und den Stoffwechsel. Mit Rücksicht darauf, daß der Jodeiweißkörper der Schilddrüse einen in weiten Grenzen schwankenden Jodgehalt aufweist, und man durch Fütterung mit Jodnatrium die Schilddrüse an organisch gebundenem Jod anreichern kann, muß ein fortschreitender Jodierungsprozeß in der Schilddrüse angenommen werden. Die bis zur Sättigung gehende Jodierung führt zur völligen Entgiftung, denn der mit Jod gesättigte Eiweißkörper ist ungiftig. *Blum* nimmt an, daß der Schilddrüse eine spezielle jodabspaltende Kraft, eine Jodase, zukommt, und weiters, daß das in der Thyreoidea aufgespeicherte Jod niemals mehr die Grenzen des Organs verläßt. Er konnte bei Tieren, welche mit Jodkalium reichlich gefüttert waren, in der Lymphe des Ductus thoracicus nicht die geringste Spur von Jod nachweisen. Bei genauer Würdigung der in Betracht kommenden quantitativen Verhältnisse verliert aber, wie *Magnus-Levy (g)* bemerkt, dieser Nachweis seine Beweiskraft, denn *Blum* analysierte nur 100 cm^3 sicher nicht ausschließlich aus der Schilddrüse stammende Lymphe. Überdies konnten *Gley (q)* sowie *Bourcet* im Blutserum Jod als regelmäßigen Bestandteil auffinden und *Bönniger* diesen Befund bestätigen.

Nach *Blum (c)* wird das Jod in der Schilddrüse energisch zurückgehalten. Denn er konnte bei Hunden nach monatelanger Fütterung mit halogenfreier Kost noch erhebliche Mengen von Jod in der Schilddrüse nachweisen. Würde die Schilddrüse ständig ein jodhaltiges Sekret an das Blut abgeben, so müßte sie schließlich ganz frei von Jod werden. *Kraus (e)* hat mit Recht darauf hingewiesen, daß diese Argumentation *Blum*s nicht zwingend ist, denn nach Analogie mit anderen im Körper in geringen Mengen vorhandenen Elementen ist es nicht unwahrscheinlich, daß auch das aus der Schilddrüse ausgetretene Jod mit dem Blute wieder zum Organ zurückgelangt. Überdies haben *Baumann*, sowie *Miwa* und *Stoeltzner* nachgewiesen, daß bei einer gleichen Versuchsanordnung, wie sie *Blum* hatte, in der Schilddrüse tatsächlich ein geringerer Jodgehalt anzutreffen ist.

Nach *Blum* müßte man, wenn die Schilddrüse ein lebenswichtiges Sekret an den Kreislauf abgibt, erwarten, daß die Unterbindung der abführenden Venen und Lymphbahnen zu Ausfallserscheinungen führt. Doch konnte er solche nicht wahrnehmen, sondern er fand nach dieser Operation eine Steigerung der Verbrennungsprozesse im Organismus, eine erregte Herztätigkeit, Blutkörperchenzerfall und eine schwere Schädigung der Leber, so daß Gallenfarbstoff in den Harn übertrat. *Blum (h)* meint, daß es bei der Unterbindung der Abfuhrgefäße zu einer Stauung und Herausstrudelung von Drüseninhalt, zu einer partiellen Insuffizienz des Organes, daher zu Erscheinungen kommt, wie sie nach Einverleibung von Schilddrüsensaft auftreten. Doch ist in diesen Versuchen der Beweis dafür, daß ein noch giftiges, weil unfertiges Toxalbumin aus der Schilddrüse austritt, nicht erbracht. Wir können vielmehr annehmen, daß die normaliter aktive Substanz unter den veränderten Zirkulationsbedingungen, die zu einer

kompletten Absperrung der Blutabfuhr ja kaum geführt haben, in vermehrter Menge in den Kreislauf übertritt.

Wie wenig *Blum* der fortschreitenden Erkenntnis in der Schilddrüsenfrage Rechnung trägt, zeigt sich darin, daß er die Epithelkörperchen als jugendliches Schilddrüsengewebe ohne jede eigenartige Verpflichtung und Verrichtung im Körper betrachtet und sich hierbei auf die Experimente von *Kishi*, sowie auf eigene Erfahrungen beruft, denen zufolge Hunde nach Entfernung der Epithelkörperchen durch Zurücklassen kleiner Schilddrüsenteile längere Zeit am Leben erhalten werden konnten. Angesichts des Sektionsbefundes von *Blum(i)*: „Die zurückgelassenen Schilddrüsenreste zeigten nach einiger Zeit eine außerordentliche Zellenvermehrung in ihrem Innern und ähnelten dadurch den Glandulae parathyreoideae. Die Follikel waren bis auf ganz vereinzelte Ausnahmen, zuweilen sogar ausnahmslos verschwunden, die Kolloidsubstanz fehlte völlig; die Zellhaufen zeigten bei genauerer Betrachtung eine Lagerung wie in Drüsen von tubulösem Baue“ und bei Betrachtung des beigegebenen mikroskopischen Bildes kann man den Verdacht nicht unterdrücken, daß in diesen Versuchen nicht kleine Schilddrüsenreste, sondern tatsächlich Epithelkörper selbst zurückgelassen wurden.

Hier wären auch die Versuche *Blums* zu erörtern, in welchen es ihm gelang, durch Milchnahrung die akute Tetanie zu verhüten oder zumindest milder zu gestalten. Bei der Besprechung der parathyreopriven Tetanie haben wir bereits Angaben erwähnt, aus welchen eine Beeinflussung der Krankheit durch die Art der Ernährung hervorgeht. Eine nochmalige Prüfung dieser Frage wäre sicherlich erwünscht. In solchen Beobachtungen können aber zwingende Gründe für die Annahme einer Autointoxikation nicht erblickt werden. Sie können die Erkenntnis der Funktion der Epithelkörper fördern, besagen aber nichts über eine entgiftende Aktion der Schilddrüse.

Nach der Theorie von *Blum* erklären sich die bei Affektionen der Schilddrüse eintretenden Krankheitsbilder dadurch, daß der ruhigen Abwicklung des Entgiftungsprozesses sich Hindernisse in den Weg stellen. Wenn infolge des Wegfalles der Schilddrüse die Bindung des freien Giftes ausbleibt, kommt es zur Tetanie, Kachexie, zum Myxödem und zu anderen Schilddrüsenausfallserscheinungen. Werden die Enterotoxine zwar noch gebunden, aber nicht rasch genug oder nicht völlig entgiftet, ohne deshalb vorzeitig in den Kreislauf überzutreten, dann wird die Schilddrüse überlastet. Diesem Zustande entstammen gewisse Formen des Kropfes, welche durch Zufuhr von Jod, dem Entgiftungsmittel der Schilddrüse, günstig beeinflußt werden.

Wenn die Giftbindung in regulärer Weise sich vollzieht, aber das gebundene Gift vor seinem gänzlichen Unschädlichwerden als Thyreotoxalbumin in den Kreislauf gelangt, dann ist eine partielle Insuffizienz der Schilddrüse vorhanden, wie man sie experimentell durch Schilddrüsenzufuhr oder durch Sperrung der Abfuhrwege hervorrufen kann und wie sie in der menschlichen Pathologie beim Morbus Basedow vorkommt. Von diesem

Standpunkt aus erblickt *Blum* in einer konsequenten und lange durchgeführten fleischfreien Ernährung die beste Therapie der *Basedow*schen Krankheit und verhält sich einer operativen Behandlung gegenüber ablehnend.

Die Anschauungen *Blums* sind, wie im vorangehenden gezeigt werden konnte, nicht nur ungenügend begründet, sondern auch unzureichend, um die aus der Schilddrüsenphysiologie und -pathologie heute bekannten Tatsachen zu erklären und weitere Erkenntnisse anzubahnen. Nach seiner Theorie sind die unzweifelhaft feststehenden Erfolge der Substitutionstherapie bei thyreopriven Zuständen einer Deutung nicht zugänglich und *Blum* selbst muß die Möglichkeit zugeben, daß die Schilddrüsenstoffe selbst die Entgiftung besorgen können. Denn die Steigerung der Verbrennungsprozesse, durch welche *Blum* die Heilung des Myxödems bei Schilddrüsendarreichung erklären will, ist ein Wirkungseffekt der Schilddrüsenstoffe, welcher außerhalb des Organes eintritt, also von der Anwesenheit von Schilddrüsenzellen unabhängig ist. Die *Blum*schen Lehren, denen zufolge der Wegnahme der Glandulae parathyreoideae bei dem Zustandekommen der Tetanie keine besondere Bedeutung zukommt, bedeuten einen Rückschritt und können die heute glücklicherweise schon stark verminderte Gefahr der postoperativen Tetanie wieder heraufbeschwören.

Die vorgebrachten Argumente und die Erfahrungen über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe widerlegen wohl vollständig die Entgiftungshypothese *Blums*. Sie beweisen aber zugleich, daß die Funktion der Schilddrüse auf dem Wege der inneren Sekretion, durch die Abgabe einer in besonderer Weise chemisch wirksamen Substanz vollführt wird.

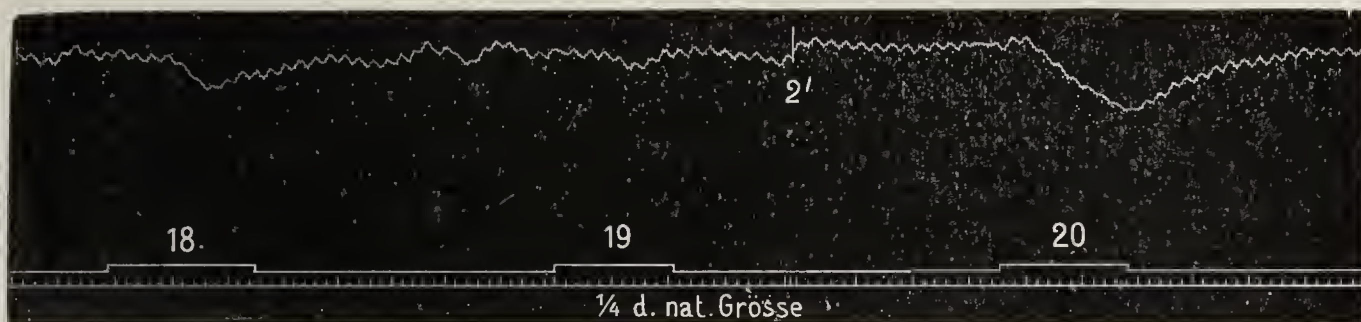
Vom morphologischen Gesichtspunkte ist die Schilddrüse zweifellos als ein sezernierendes Organ zu betrachten. Sie zeigt nicht nur in ihrem Baue den Drüsentypus, sondern es können im mikroskopischen Bilde auch die Zeichen der Sekretionstätigkeit mit Sicherheit nachgewiesen werden. Morphologisch wird das Sekretionsprodukt durch das Kolloid repräsentiert, das durch die Lymphbahnen in den Blutkreislauf gelangt. In der aus der Schilddrüse, beziehungsweise aus großen Kröpfen von Hunden stammenden Lymphe konnten *Carlson* und *Woelfel* allerdings weder chemisch noch biologisch Jod nachweisen. Dieser negative Versuch ist natürlich ebensowenig ein Beweis gegen die Abgabe des Schilddrüsensekretes in die Blutbahn, wie die Feststellung derselben Autoren, daß die vollständige Ausschaltung der Lymphe des Schilddrüsenapparates in 36—48 Stunden keine Symptome des Ausfalles der Schilddrüsen- oder Epithelkörperchenfunktion nach sich zieht.

Auf einem anderen Wege versuchten *Asher* und *Flack (a, b)* nachzuweisen, daß die Schilddrüse ein inneres Sekret in die Blutbahn abgibt und daß der Sekretionsprozeß unter dem Einflusse des Nervensystems steht. Schon *v. Cyon* hat angegeben, daß die von den Nervi laryngei zur Schilddrüse verlaufenden Nerven gefäßerweiternde Fasern enthalten, bei deren Erregung die Geschwindigkeit der Blutströmung in der Drüse be-

trächtlich zunimmt; gleichzeitig zeigen auch die Lymphgefäße eine Anschwellung. Nach *Lusenna* verlaufen die Vasodilatatoren für die Schilddrüse allerdings nicht im Vagus, sondern im Sympathicus.

Asher und *Flack* benützten als Kriterien für die Schilddrüsensekretion erstens die von *v. Cyon* nachgewiesene Steigerung der Erregbarkeit der Nervi depressores durch die wirksame Substanz der Schilddrüse und zweitens die fördernde Wirkung dieser Substanz auf die Adrenalindruck-

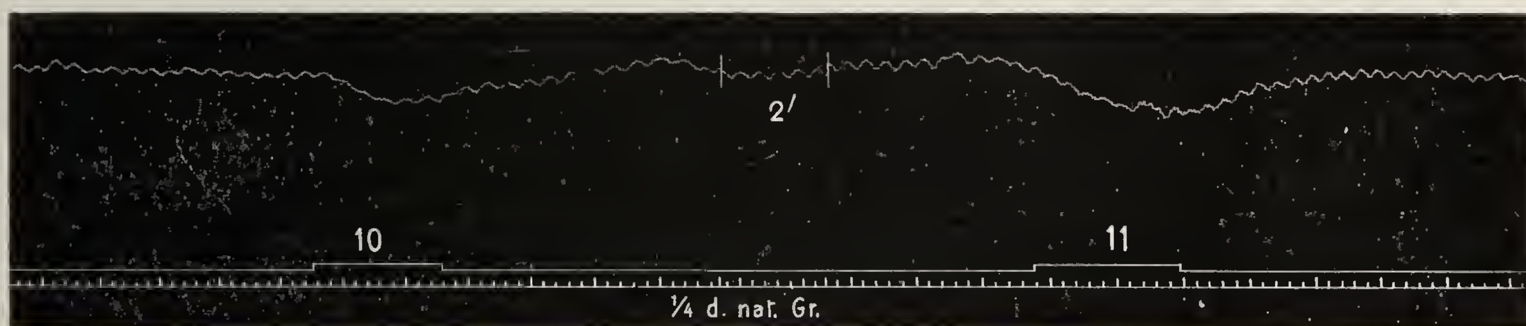
Fig. 63.



Verstärkte Wirkung der Depressorreizung nach Reizung der Nervi laryngei beim Kaninchen. Bei 18 Depressorreizung, 19 Laryngeusreizung 2 Minuten lang, 20 Depressorreizung nachher mit der gleichen Stromstärke.

steigerung. Sie konnten zeigen, daß unter sonst genau gleichen Versuchsbedingungen eine Reizung des Nervus depressor oder eine intravenöse Adrenalininjektion während der Reizung der Schilddrüsennerven (Nervi laryngei superiores und inferiores) wirksamer war, als kurz vorher ohne diese Reizung, ferner daß dieser Effekt nach der Exstirpation der Schild-

Fig. 64.



Wie in Fig. 63. 10 Depressorreizung, 2' Laryngeusreizung, 11 Depressorreizung nachher.

drüse ausblieb, während andererseits die intravenöse Injektion von Extrakten aus Schilddrüsensubstanz genau so wirkte, wie die Reizung der Schilddrüsennerven.

In Versuchen, welche *F. Brun* unter meiner Leitung ausgeführt hat, konnte ich mich überzeugen, daß nach einer länger dauernden Reizung der Nervi laryngei eine Depressorreizung tatsächlich oft eine viel stärkere Drucksenkung zur Folge hatte, als die vorangehende Reizung. Die beigegebenen Kurven (Fig. 63 u. 64) dienen zur Illustration. Doch möchte ich

darauf hinweisen, daß wir entgegen den Angaben von *Asher* und *Flack* den Effekt der Depressorreizung bei gleicher Stromstärke keineswegs konstant fanden, vielmehr bei wiederholten Reizungen in einem und demselben Versuche beträchtliche Differenzen in der Größe der Drucksenkung wahrnehmen konnten. Auch vollkommen abgesehen von der Frage, ob die Steigerung der Depressorerregbarkeit ein hinreichendes Kriterium für die Sekretionsvermehrung der Schilddrüse bildet, ist meines Erachtens diese Versuchsanordnung wegen der schon de norma schwankenden Depressorreizeffekte zur Demonstration des Nerveneinflusses auf die Schilddrüsensekretion nicht besonders geeignet.

Welche spezifische Aktion kann nun dem Schilddrüsensekrete zugeschrieben werden? Die von *Baumann* und seinen Schülern aufgestellte und insbesondere von *Oswald* vertretene Sekretionstheorie nimmt an, daß die Leistung des im Kolloid vorliegenden Sekretes der Thyreoidea in der Entgiftung toxischer Substanzen besteht, welche in der Blutbahn stattfindet. Wir haben also hier eigentlich eine Kombination von Sekretion und Entgiftung vor uns. Die Bemühungen, das im Körper schilddrüsenloser Tiere kreisende Toxin darzustellen, blieben bisher, wenn wir von den gleich zu besprechenden Versuchen von *P. Trendelenburg* absehen, ebenso erfolglos, wie das Suchen nach dem sogenannten Tetaniegift.

Für eine entgiftende Tätigkeit der Schilddrüse können nur indirekte Beweise angeführt werden. Es wird darauf hingewiesen, daß thyreoidektomierte Tiere gegen anorganische Gifte [Quecksilberchlorür nach *Perrin* und *Jeandelize (b, c)*] eine geringere Resistenz zeigen als normale Tiere, und daß man experimentell erzeugte tuberkulöse und pseudotuberkulöse Prozesse durch fortgesetzte Schilddrüsenzufuhr in günstiger Weise beeinflussen kann *(Frugoni* und *Grixoni)*.

Als wichtigste Stützen einer entgiftenden Tätigkeit der Schilddrüse beziehungsweise der Schilddrüsenstoffe gelten die Versuche von *Reid Hunt (a, d)* über die Entgiftung des Cyanmethyls (Azetonitril, CH_3 CN). Dieser Autor konnte zeigen, daß weiße Mäuse nach Fütterung mit minimalen Mengen von Schilddrüsenpräparaten ($^1/_{10}$ *mg* trockener Schilddrüse) eine um das zwei- bis zehnfache erhöhte Resistenz gegenüber dem subkutan eingeführten giftigen Azetonitril aufweisen. Nach Einverleibung von 20 *mg* getrockneter Schilddrüsensubstanz in 11 Tagen vertragen die Tiere eine 20fach tödliche Dosis von Azetonitril. Eine gewisse Wirkung in dieser Richtung entfaltet zwar auch die jodfreie Schilddrüse, doch steigt im allgemeinen der schützende Effekt der Schilddrüsenstoffe und der Jodothyrinpräparate mit ihrem Jodgehalte parallel an.

Nach *Trendelenburg* ist das Jodothyrin unwirksam; andere jodhaltige Substanzen (Jodkali, Jodoform, Sajodin) sind nach den Versuchen von *Hunt* und *Seidell (b)* nur wenig und inkonstant wirksam, am besten noch das jodhaltige Extrakt aus einem Tang (Fucus vesiculosus). Doch wirken diese Substanzen nur thyreotrop, d. h. dadurch, daß sie die Schilddrüsentätigkeit anregen. Bei der Azetonitrilreaktion ist an eine Entgiftung im

Sinne einer chemischen Verbindung der cyanogenen Komponente mit dem durch die Schilddrüsenpräparate eingeführten Schwefel kaum zu denken. Denn erstens gewähren die Schilddrüsenstoffe keinen Schutz gegen andere Cyanverbindungen, wie Blausäure, Nitroprussidnatrium, und zweitens stehen die unschädlich gemachten Mengen von Azetonitril in keinem Verhältnis zu den schützenden Quantitäten der Schilddrüsenstoffe.

Reid Hunt selbst betont, daß seine Versuche keineswegs als ein Beweis für eine entgiftende Tätigkeit der Schilddrüse aufzufassen sind, sondern aus den Veränderungen, welche die Schilddrüsenstoffe im Stoffwechsel herbeiführen, zur Genüge erklärt werden können. Die Annahme einer antitoxischen Aktion scheint uns auch deswegen nicht gerechtfertigt, weil eine solche nur gegen das Azetonitril und auch nur bei Mäusen nachzuweisen ist, während die Schilddrüsenfütterung die Resistenz anderer Tiere (Ratten, Meerschweinchen) gegen das Azetonitril und auch der Mäuse, Ratten und Meerschweinchen gegen andere Giftsubstanzen, wie z. B. gegen Morphin, nicht erhöht, sondern erheblich vermindert.

Die größere Giftigkeit des Morphins bei schilddrüsengefütterten Tieren ist nach neueren Versuchen von *Gottlieb (e)* auf eine Verminderung der Morphinzerstörung zurückzuführen. Bestimmt man die Morphinmenge, die sich 4 Stunden nach der Injektion einer schwer vergiftenden Dosis in dem ganzen Körper bei Ratten findet, so zeigt sich, daß die Morphinzerstörung im Durchschnitt 30—40% beträgt. Hat man die Ratte aber vorher 8 Tage lang mit Schilddrüsenpräparaten gefüttert, so findet man fast alles Morphin wieder, und dementsprechend treten nach der gleichen Gabe viel schwerere Erscheinungen auf und die Tiere gehen rascher zugrunde. Nach *Gottlieb* scheinen umgekehrt thyreoidektomierte Ratten das Morphin etwas rascher zu zerstören und vertragen es auch ein wenig besser. *Olds* findet allerdings, daß die letale Dosis des Morphins für normale und schilddrüsenlose Tiere die gleiche ist.

Besonders bemerkenswert ist die Mitteilung von *Trendelenburg (b)*, daß es ihm gelungen ist, mit Hilfe der Azetonitrilreaktion im Blute von thyreoidektomierten Katzen Substanzen nachzuweisen, welche die gleiche Reaktion geben, wie die Schilddrüsenstoffe. Nach seiner Auffassung ist diese Reaktion durch toxische Produkte aus dem Zellstoffwechsel des Organismus bedingt, welche normalerweise in der Schilddrüse, vielleicht unter gleichzeitiger Jodierung, aufgespeichert und im Bedarfsfalle in die Blutbahn abgegeben werden. Beim Fehlen der Schilddrüse können sich diese Substanzen im Blut anhäufen, so daß in dem Nachweis derselben bei thyreoidektomierten Tieren eine Stütze für die Hypothese der entgiftenden Funktion der Schilddrüse erblickt werden kann.

Solch weitgehende Schlußfolgerungen sind aber meines Erachtens aus diesen Versuchen kaum zulässig, denn einerseits ist ihre Grundlage, die Azetonitrilreaktion, bisher methodisch keineswegs genügend ausgearbeitet, und andererseits erweisen sich bei der näheren Prüfung die Versuche von *Trendelenburg* nicht hinreichend. Er berichtet, daß in 3 Fällen die Ver-

fütterung des Blutes von thyreoidektomierten Katzen (2—3 mal 24 Stunden nach der Thyreoidektomie, zu einer Zeit, wo die Tiere bereits typische Verblödung aufwiesen, entnommen) bei Mäusen eine Resistenzerhöhung gegen Azetonitril bewirkte. Die Tiere vertrugen

im 1. Versuch 1·0—1·2—1·5 *mg* Azetonitril pro Gramm Tier gegenüber der letalen Dosis von 0·77 und 0·8 *mg* bei den Kontrolltieren,
„ 2. „ 1·0 *mg* gegenüber 0·75 *mg* dosis letalis beim Kontrolltier,
„ 3. „ 1·1 *mg* und 1·2 *mg* gegenüber 0·7 *mg* dosis letalis beim Kontrolltier.

Das dem ersten Versuchstier 28 Tage nach der Schilddrüsenentfernung entnommene Blut zeigte keine Schutzwirkung. Eine solche soll auch nicht aufgetreten sein bei Verwendung des Blutes einer vierten thyreoidektomierten Katze, welche nach 2 Tagen keine Verblödung, wohl aber die ersten Symptome der Tetanie aufwies. In der zu diesem Versuche gehörigen Tabelle ist aber verzeichnet, daß mit diesem Blute gefütterte Mäuse 1·0 und 1·1 *mg* Azetonitril vertrugen, während die dosis letalis bei den Kontrolltieren 0·85 und 0·9 betrug.

Zu diesen Versuchen wäre zunächst zu bemerken, daß mindestens 3 Tiere eine mehr oder minder deutlich ausgesprochene Tetanie aufwiesen und diese nur bei einer Katze vermißt wurde. Was mir ferner besonders auffällig erscheint, ist, daß *Trendelenburg* schon 2 Tage nach der Operation von einer ausgesprochenen Verblödung berichtet, die er als typisches thyreoprives Symptom anspricht. Demgegenüber möchte ich darauf hinweisen, daß in meinen, sicher nach Hunderten zählenden Versuchen an Katzen eine Verblödung nach der Thyreoidektomie in so kurzer Zeit niemals konstatiert werden konnte. Die nach der Operation wahrnehmbare Apathie und Nahrungsverweigerung sind vielmehr als erste Zeichen der parathyreopriven Tetanie anzusehen, denn sie treten auch bei reiner Parathyreoidektomie in der gleichen Weise auf. Meines Erachtens ist die neugewonnene Eigenschaft des Blutes keineswegs ohne weiteres auf den Wegfall der Schilddrüsenfunktion zu beziehen, denn gerade zu der Zeit, als die hierdurch bedingten Stoffwechselveränderungen am ehesten anzunehmen waren — bei der Katze 28 Tage nach der Entfernung der Schilddrüse —, zeigte das Blut keine Wirkung. Dies steht in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von *Reid Hunt,* der bei der Verfütterung des Blutes thyreoidektomierter Hammel, bei welchen bekanntlich die Schilddrüsen-Ausfallserscheinungen am besten ausgeprägt sind, keine Erhöhung der Resistenz feststellen konnte. Er beobachtete eine Verminderung, die allerdings nicht stärker war, als bei der Fütterung von Tieren mit normalem Blut.

Damit kommen wir zum wesentlichsten Punkte der ganzen Frage, nämlich zu den auffallenden Differenzen, welche die Azetonitrilmethode in den Händen der verschiedenen Experimentatoren lieferte. Es zeigte sich nämlich, daß die letale Grenzdosis, die man für die Ermittlung einer

etwaigen experimentellen Resistenzänderung doch zunächst als feststehend ansehen müßte, großen Variationen unterliegt. *Reid Hunt* hat schon in seiner ersten Mitteilung darauf hingewiesen, daß für die Ausführung vergleichender Bestimmungen Mäuse nur aus demselben Wurfe (nicht nur aus derselben Bezugsquelle) verwendet und die Tiere mehrere Wochen vor Beginn und während des Versuches gleichmäßig gefüttert werden müssen. Die Grenzdosis variiert anscheinend auch an verschiedenen Orten, beträgt nach *Reid Hunt* in Washington 0·25 *mg* pro Gramm Maus, in Frankfurt etwa das Doppelte, *Trendelenburg* fand bei Einhaltung der genannten Versuchsmaßregeln in Freiburg 0·56—0·57 *mg*, in anderen Versuchsreihen 0·7—0·82 *mg*; wir fanden in zahlreichen Versuchen 0·9—1·0 *mg*. Nach den eingehenden Untersuchungen von *Hunt (e, f)* ist die Ernährungsweise der wichtigste Faktor, nach welchem die Grenzdosis des Azetonitrils variiert. Am konstantesten scheint sie noch bei Mäusen aus demselben Wurfe, die auch sonst unter gleichen Lebensbedingungen gehalten werden, bei einer Fütterung mit Brot, Milch und Hafer zu sein, doch erhält man, wie ich aus einer brieflichen Mitteilung *Hunt*s entnehme, schon mit Brot aus verschiedenen Bezugsquellen differente Resultate, so daß er ein besonderes Gebäck (Soda-Crackers, d. h. ungezuckerte Biskuits mit ca. 8% Fettgehalt) zur Fütterung benützt. Bei dieser Nahrung zeigen die Mäuse eine große Empfindlichkeit für Azetonitril, während sie bei der ausschließlichen Hafer-Wasser-Fütterung, sowie bei jeder Einschränkung der Nahrung eine erhebliche Resistenz erlangen. Auch die Fütterung mit verschiedenen Organen erzeugt eine Resistenzvermehrung, z. B. mit Leber und Niere fast in gleichem Ausmaße wie mit Schilddrüse, während andere Organe (Prostata, Ovarien, Hoden) weniger, manche (Thymus, Epithelkörperchen, Nebennieren) gar nicht wirksam sind. Auffällig ist, daß manche Nahrungsmittel, wie z. B. Eier, Milch, Käse und die verschiedenen Fettarten, die Resistenz erheblich verringern.

Ein interessanter Parallelismus zeigte sich zwischen der Wirkung einer bestimmten Diät auf die Resistenz gegen Azetonitril und auf die Fortpflanzungsintensität der Mäuse. Die durch Crackerfütterung erzeugte Empfindlichkeitssteigerung ist mit einer erheblichen Zunahme, die durch Hafermehl zustande gekommene Resistenzsteigerung mit einer Abnahme der Zahl der Jungen verknüpft.

In neuerlichen Versuchen zeigt *Hunt (f)*, daß auch die Thyreoidektomie bei Mäusen einen Einfluß auf die Azetonitrilreaktion ausübt, aber nur dann, wenn durch die vorangehende Ernährung eine gesteigerte Resistenz bestand. So beträgt die letale Dosis in Milligramm pro Gramm Maus

	bei normalen Tieren	bei thyreoidektomierten Tieren
Fütterung mit Crackers, Milch und Eier . .	0·15	0·17
„ „ Eier	0·40—0·43	0·44
„ „ Hafermehl	0·85	0·63
„ „ Hafermehl und Lebersubstanz	4·30	2·20

Wenn infolge der Diät die Schilddrüse klein, blaß und inaktiv ist, dann ist ihre Entfernung ohne Einfluß auf die Größe der tödlichen Azetonitrildosis. Wenn, wie bei der Hafermehl- und Leberfütterung, die Schilddrüse sehr groß und blutreich ist und infolge der gesteigerten Schilddrüsentätigkeit eine Resistenzsteigerung besteht, dann wird durch die Schilddrüsenexstirpation die Resistenz vermindert.

Die *Hunt*sche biologische Methode wurde hier ausführlich besprochen, um zu zeigen, daß die in Betracht kommenden chemischen Vorgänge äußerst komplizierte und bisher nur zum geringsten Teile erforscht sind. Sie lieferte schon bisher überaus interessante Ergebnisse und verspricht auch noch weitere. Doch gestattet sie meines Erachtens vorläufig noch keine weitgehenden Schlußfolgerungen.

Im ganzen liegen für die entgiftende Tätigkeit der Schilddrüse bisher weder direkte Beweise vor, noch sind die als indirekte Stützen einer solchen Annahme angeführten Versuchsergebnisse der Azetonitrilreaktion überzeugend. Die Entgiftungshypothese war naheliegend und vielleicht auch notwendig zur Zeit, als die Ausfallserscheinungen als Bilder einer akuten Autointoxikation aufgefaßt wurden. Sie erscheint heute nicht nur unbewiesen, sondern angesichts der genaueren Kenntnisse über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe auch überflüssig.

Alle bekannten Tatsachen über die Schilddrüse unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen finden ihre befriedigende Erklärung in der nachfolgenden Auffassung der Schilddrüsenfunktion.

Die Schilddrüse ist ein sezernierendes Organ, welches das Produkt seiner sekretorischen Tätigkeit in der Form eines jodhaltigen Eiweißkörpers (Jodthyreoglobulin) in letzter Linie in die Blutbahn abgibt. Diese Substanz wirkt als Hormon, indem sie die Tätigkeiten entfernter Teile modifizierend beeinflußt. Soweit bisher bekannt, spielt das Schilddrüsensekret für eine große Reihe von Geweben und Funktionen die Rolle eines dissimilatorischen Hormons, indem es eine verstärkte Dissimilation und Steigerung normaler Tätigkeiten auslöst. In diesem Sinne wird vor allem der Stoffwechsel, die Tätigkeit des Herzens und mancher Teile des sympathischen Nervensystems, ferner eine Reihe von innersekretorischen Organen (Hypophyse, Nebennieren) beeinflußt. In anderen Gebieten begegnen wir aber Erscheinungen, welche dafür sprechen, daß das Schilddrüsensekret Hemmungen bedingt, ein assimilatorisches Hormon enthält. Die Förderung des Knochenwachstums und der Entwicklung der Keimdrüsen, die Einschränkung der innersekretorischen Pankreastätigkeit wären hiefür als Beispiele anzuführen.

Angesichts dieser zweifachen und antagonistischen Wirkungen des Schilddrüsensekretes kann die Frage aufgeworfen werden, ob wir zwei differente Hormone annehmen sollen, oder ob nicht das einheitliche Schilddrüsenhormon auf Apparate einwirkt, deren Beeinflussung entgegengesetzte Effekte zur Folge hat. Nachdem solche Einrichtungen nur im Nervensystem gesucht werden können, lautet unsere Fragestellung gleichzeitig: Ist die

Hormonwirkung der Schilddrüse auf die verschiedenen Gewebe eine direkte oder kommt sie nur unter Vermittlung des Nervensystems zustande? Die Möglichkeit, daß die von einem Organ entsendeten chemischen Boten in entfernten Teilen entgegengesetzte Wirkungen entfalten, hier die Dissimilation verstärken, dort die Assimilation anregen, ist von vornherein nicht abzuweisen. Weiters ist zu bedenken, daß differente Endeffekte auch dann zustande kommen werden, wenn das Erfolgsorgan nicht direkt, sondern unter Vermittlung eines anderen innersekretorischen Organes eine Beeinflussung erfährt. So könnte man sich vorstellen, daß beispielsweise die Veränderungen, welche die Keimdrüsen nach Ausfall der Schilddrüse aufweisen, nicht direkt durch das Fehlen eines assimilatorischen Schilddrüsenhormons, sondern erst sekundär auf dem Wege der geänderten Hypophysentätigkeit zustande kommen. Sichere Anhaltspunkte zur Entscheidung dieser Fragen können erst durch eine weitere Vertiefung unserer Kenntnisse über die Wechselbeziehungen der innersekretorischen Organe gewonnen werden.

Aber auch die andere Annahme, welche zur Erklärung der antagonistischen Effekte mit einer primären Einwirkung eines einheitlichen Schilddrüsenhormons auf das Nervensystem rechnet, verdient eine ernste Berücksichtigung. Eine Reihe von Tatsachen weisen darauf hin, daß die Abänderungen von Organtätigkeiten, welche durch das Schilddrüsensekret hervorgerufen werden, nur den sichtbaren Ausdruck eines veränderten Erregungszustandes des vegetativen Nervensystems darstellen. Nachdem das Schilddrüsensekret nicht ausschließlich im Gebiete des Sympathicus, sondern zugleich auch wenigstens auf gewisse Anteile des autonomen Systems erregend einwirkt, und die sympathische und autonome Innervation in vielen Gebieten wenigstens eine antagonistische ist, wird auch die Annahme, daß ein einheitliches Schilddrüsenhormon, welches im Gebiete des vegetativen Nervensystems dissimilatorisch erregend, daher funktionssteigernd einwirkt, für die antagonistischen Effekte eine befriedigende Erklärung geben können. Es sei aber ausdrücklich bemerkt, daß wir über den Einwirkungsmodus des Nervensystems auf die Vorgänge des Stoffwechsels, insbesondere des Wachstums und der Gewebsneubildung bisher nur äußerst mangelhaft unterrichtet sind. Die in der letzten Zeit, vor allem in der Wiener Schule gesammelten Erfahrungen beziehen sich nur auf den Stoffwechselchemismus, während die morphologische Seite des Problems bisher noch kaum näher berücksichtigt wurde.

Die Thymusdrüse.

Die Thymusdrüse (Glandula thymus, das Briesel) ist ein paariges, im lockeren Bindegewebe des vorderen oberen Mediastinums gelegenes Organ, welches unter normalen Verhältnissen nicht während des ganzen Lebens in der gleichen Weise zu funktionieren scheint. Nur während der Kindheit besteht eine fortschreitende Entwicklung und Wachstum der Thymus, im Alter von 10—15 Jahren erreicht sie ihren Höhepunkt und unterliegt dann einem raschen Rückbildungsprozesse, um in dem rückgebildeten Zustand zeitlebens zu verharren. Noch bis ins höchste Alter bleibt die Thymus nicht nur in der Form des retrosternalen oder thymischen Fettkörpers erhalten, sondern es sind auch Reste des Thymusparenchyms anzutreffen.

Anatomisch besteht die Thymus aus zwei, in der Regel nicht vollkommen symmetrisch geformten und durch Bindegewebe miteinander vereinigten Lappen. Nach *Hammar (l)* können gelegentlich mehrere Lappen vorkommen, doch in der Mehrzahl der Fälle beruhen derartige Beschreibungen auf dem Übersehen des Umstandes, daß jeder der beiden Thymuslappen für sich am unteren Ende nach rückwärts und aufwärts umgebogen ist. Durch diese umgebogenen kaudalen Enden kann eine Brückenbildung vorgetäuscht werden, indem sich das umgebogene Stück derart an den anderen Lappen anlegt, daß scheinbar ein Mittelstück vorliegt.

In bezug auf die freien akzessorischen Thymusläppchen sei auf das bei der Entwicklungsgeschichte der branchiogenen Organe Gesagte verwiesen.

Eine nähere Besprechung erfordern die Topographie der menschlichen Thymus und ihre Lagerungsbeziehungen zu den Nachbarorganen mit Rücksicht auf die Frage der mechanischen Ursachen des Thymustodes.

Nach den anatomischen Studien von *Kaplan, Hotz* und *Hart (b)* liegt die Thymus im vorderen Mittelfellraume und nimmt die ganze vordere und obere Brustapertur ein. Die oberste Fläche des thorakalen Teiles der Drüse entspricht dem Manubrium und dem Corpus sterni von der oberen Apertur bis in die Höhe des dritten, in manchen Fällen sogar des fünften Inter-

kostalraumes. Die Kapsel der Drüse ist mit dem Sternum lose, mit dem Herzbeutel und den Scheiden der großen Gefäße fest verwachsen. Die Drüsenoberfläche wird von den vorderen Rändern der Lungen bedeckt, so daß bei Eröffnung des Thorax nur ein schmaler Streifen sichtbar ist. Die Grenze zwischen zervikaler und thorakaler Portion liegt in der Gegend der Articulatio sternoclavicularis. Die durchschnittlich 1 *cm* lange Halsportion liegt auf der vorderen Wand der Luftröhre und reicht manchmal bis an den unteren Rand der Glandula thyreoidea. Meistens bleibt aber unterhalb der Schilddrüse ein prätrachealer Raum frei. Mit der Schilddrüse ist die Zervikalportion durch kleine, aber zahlreiche Venen verbunden. Lateral vom Halsteile der Thymus verlaufen beiderseits die Arteria carotis communis und die Vena jugularis communis.

Der Brustteil der Thymus liegt im vorderen Mittelfellraume, an beiden Seiten von den Mediastinalblättern umgeben, so daß die vordere Fläche hinter dem linken Sternalrande von der 2.—3. Rippe an mit dem Corpus sterni in Berührung kommt. Normalerweise reicht die Thorakalportion des Organes vom oberen Rande des Sternums bis in die Ebene der Sternalenden des fünften Rippenpaares herab und ragt mehr oder weniger weit über die Seitenränder des Brustbeines hinaus. Mit ihrem unteren Pole liegt die Thymus dem Herzbeutel breit auf, zwischen ihm und dem Brustbeine. Ihre Hinterfläche ruht auf dem rechten Herzohr, oft auf den Ventrikel übergreifend, begleitet nach oben das Perikard bis zur Umschlagstelle, weiter die Aorta ascendens, den Arcus Aortae, greift auf die Lungenvenen über und kann nach Verdrängung der Vena cava superior oder von links her die Bifurkation der Trachea erreichen, sich sogar zwischen Trachea und Oesophagus einschieben. Nach oben zu grenzt die hintere Fläche an den Truncus venosus anonymus auf beiden Seiten. Weiter nach oben liegt die Thymus unmittelbar auf der Trachea und ist seitlich von der Arteria anonyma, der Art. carotis sinistra und der Vena jugularis sinistra umgeben. Der rechte Vagus liegt nach seinem Eintreten in die Brustapertur unter der Drüse, während der linke Vagus, sowie der umbiegende Nervus recurrens nur mit dem Thymusrande in Berührung kommen. Seitlich von der Thymus verlaufen die Phrenici, der rechte nach vorne, der linke nach hinten.

Die arterielle Blutversorgung der Thymus ist eine relativ reichliche, während der venöse Abfluß eher dürftig ist. Das Organ erhält mehrere kleine Arterien teils aus der Art. mammaria interna an der Stelle, wo die Arteriae percardiacophrenicae entspringen, teils aus der Art. thyreoidea inferior, teils aus dem Truncus anonymus. Die Arterien dringen zum Teil gleich in das Gewebe des Organes ein, zum Teil verlaufen sie auf größeren Strecken an der Oberfläche und schicken ihre Verzweigungen in das Innere hinein. Die kleinen Venae thymicae münden in die Vena mammaria externa und in die V. thyreoidea, größere Venen in die V. anonyma oder V. jugularis. In Begleitung der Blutgefäße ziehen spärliche Lymphgefäße und Nerven.

Histologie und Histogenese der Thymusdrüse.[1])

Die Thymusdrüse ist ein graurötliches, aus Lappen und Läppchen bestehendes Organ, dessen lobulärer Bau schon frühzeitig erkannt wurde. Bereits *Wharton* (1695) hebt die Ähnlichkeit im äußeren Aussehen mit dem Pankreas hervor. Einzelne ältere Autoren glaubten diese Ähnlichkeit mit den konglomerierten Drüsen so weit ausdehnen zu können, daß sie auch der Thymus einen Ausführungsgang, welcher in den Mund, Oesophagus, Trachea oder sogar in den Perikard einmünden sollte, zuschrieben. Das Fehlen eines Ausführungsganges sowie die Ähnlichkeit im Baue mit den Lymphdrüsen hatten die Einordnung der Thymus in die Gruppe der konglobierten Drüsen zur Folge. Erst *Becker* (1826) und viel präziser noch *Johannes Müller* (1830) haben die Thymus mit der Milz, Schilddrüse und Nebenniere in eine Gruppe zusammengefaßt und als Blutgefäßknoten oder Blutgefäßdrüsen bezeichnet.

Der fast zwei Jahrhunderte hindurch geführte Streit, ob die Thymus eine zentrale Höhle, beziehungsweise einen zentralen Kanal besitzt, ist nunmehr erledigt. Denn es wurde durch die modernen Härtungs- und Schnittmethoden zweifellos festgestellt, daß diese Höhlen- und Kanalbildungen im allgemeinen nur als Kunstprodukte aufzufassen sind, welche infolge der eigenartigen Beschaffenheit des Drüsenparenchyms entstanden. Große Thymusdrüsen können so saftreich sein, daß sich beim Durchschneiden des frischen Organs eine eiterähnliche Flüssigkeit entleert, wobei auffällige Höhlungen im Parenchym zurückbleiben. Noch eher wird dies der Fall sein, wenn Verwesung und Mazeration hinzukommen. Kleine Höhlungen können durch Spaltenbildung im perivaskulären Bindegewebe hervorgerufen sein. Ein Teil der Höhlungen und Kanälchen hat den Charakter embryonaler Überreste, welche aus der III. beziehungsweise IV. Schlundtasche hervorgehen und an ihrer besonderen Epithelauskleidung kenntlich sind.

Jeder der beiden Thymuslappen bildet eine einheitliche Masse, welche durch mehr oder weniger tief von der Oberfläche in die Tiefe dringende Bindegewebssepta in größere Läppchen eingeteilt erscheint. Durch morphologische Untersuchungen und auf Grund von Plattenmodellen ist neuerdings von *Hammar (l)* endgültig festgestellt worden, daß zwischen den Läppchen eine gewebliche Kontinuität besteht, welche durch einen das Organ durchlaufenden baumförmig verästelten Parenchymstrang (Tractus centralis) hergestellt wird. Auf Durchschnitten der Thymus erscheint eine mehr oder weniger breite und ziemlich scharf begrenzte periphere Zone der Läppchen auffallend undurchsichtiger, als die blutgefäßreichen zentralen Partien. Die erstere kann als Rindenzone, die letztere als Marksubstanz der Läppchen bezeichnet werden (*Toldt* 1877). (Histologisches Übersichtsbild siehe unter den farbigen Abbildungen.)

---

[1]) Im Jahre 1910 ist eine mustergültige Darstellung der morphologischen Thymusforschung der letzten fünfzig Jahre von *I. H. Hammar (i)* erschienen, auf welche sich die Bearbeitung dieses Abschnittes stützt.

Den Grundstock des ganzen Läppchens bildet ein retikuliertes Stützgewebe (Thymusretikulum), das jedoch in Mark und Rinde nicht nur in der verschiedenen Menge der eingelagerten zelligen Elemente, sondern auch in der Beschaffenheit selbst wesentliche Unterschiede aufweist. Das Retikulum hat zwei Hauptbestandteile, einen zelligen und einen bindegewebigen. In der Rinde wird das Gerüst der Retikulumzellen durch den Druck der eingelagerten Rindenzellen verdünnt, so daß die Retikulumzellen der Rinde einen kleinen Plasmaleib und lange fadenförmige Fortsätze zeigen, während das Markretikulum aus näher aneinander liegenden größeren und durch starke protoplasmatische Fortsätze miteinander verbundenen Zellen besteht.

Durch exakte, auf die Vertreter der ganzen Tierreihe sich erstreckende Untersuchungen hat *Hammar* den Nachweis erbracht, daß das Thymusretikulum, das wichtigste Element des Thymusparenchyms, der Hauptsache nach ein einheitliches, mit verschiedenem Charakter in der Rinde und Mark hervortretendes Epithelialgewebe darstellt. Diese Auffassung hat in der letzten Zeit eine nahezu allgemeine Bestätigung gefunden.

Neben dem zellulären Retikulum besitzt die Thymus auch bindegewebiges, welches aus selbständigen Fasern oder Bündelchen besteht. Nach *Hammar (i)* hat man es hier mit zwei genetisch und mikrochemisch ganz verschiedenen Faserarten zu tun. Einmal sind es wirkliche Bindegewebsfibrillen, beziehungsweise Fibrillenbündel, welche die Adventitia der größeren und kleineren Parenchymgefäße darstellen. Von diesem perivaskulären Bindegewebe können sich selbständige Bündel lostrennen und in das Parenchym eindringen. Und zweitens handelt es sich um intraepithelial gebildete feine Fibrillen, die mit den Gliafasern des Zentralnervensystems oder mit den *Kromayer*schen Fasern der Oberhaut verglichen werden können.

In die Maschen des Retikulums sind Zellen eingelagert, welche die zweite histologische Komponente der Thymus darstellen. Ein Teil dieser Zellen gehört genetisch zu den Retikulumzellen, nur daß sie frei im Parenchym liegen. Wichtiger sind die das eigentliche Thymusparenchym darstellenden sog. kleinen Thymuszellen oder Thymuslymphozyten in der Rinde und die das Thymusgewebe charakterisierenden eigenartigen Bildungen in der Marksubstanz, die *Hassal*schen Körperchen.

Die kleinen Thymuszellen wurden mit den im lymphoiden Gewebe und im Blute vorkommenden Lymphozyten identifiziert. Nachdem aber die Thymus genetisch ein epitheliales Organ darstellt, ist, zuerst von *Maurer (c)*, die Ansicht vertreten worden, daß auch diese kleinen Thymuszellen epitheliogener Natur und richtiger als lymphozytenähnliche Epithelialzellen anzusprechen seien. Diese als Transformationslehre bezeichnete Ansicht stützt sich in erster Reihe auf histogenetische Gründe.

Die morphologische Gleichheit der kleinen Thymuszellen mit den Lymphozyten wird nahezu allgemein anerkannt, insbesondere hat *Hammar* nachgewiesen, daß die Thymuslymphozyten ebenso wie Lym-

phozyten im allgemeinen, basophiles Protoplasma besitzen und — wenigstens bei Amphibien — amöboide Bewegungen zeigen. *Rudberg*, ein Schüler *Hammars*, hat den Nachweis erbracht, daß beide Zellkategorien Röntgenstrahlen gegenüber eine auffallende Empfindlichkeit aufweisen, indem sie wenige Stunden nach stattgefundener Bestrahlung und bedeutend früher als die meisten übrigen Zellen des Körpers einem durchgreifenden Zerfall anheimfallen.

Neuere Autoren *(Mietens, Danschakoff, Maximow)* haben sich der Anschauung von *Hammar* angeschlossen. *Schaffer* erblickt in der von ihm beschriebenen Umwandlung der kleinen Rundzellen der Thymus zu Plasmazellen den sichersten Beweis für die echte Lymphozytennatur der ersteren. Gegen die Ansicht *Hammars* führt allerdings *Schridde (a)* an, daß sich erstens die relativ großen runden, ein zierliches Chromatingerüst enthaltenden Kerne der Thymuslymphozyten deutlich von den Lymphozytenkernen unterscheiden, und daß zweitens die von ihm nach eigener Methode in den Lymphozyten dargestellten Granula in den Thymuszellen nicht anzutreffen sind. Nach der von *Laurel* durchgeführten genauen vergleichenden Untersuchung der intra- und extrathymischen Lymphozyten betont aber *Hammar (i)*, daß unter gewissen äußeren Bedingungen Unterschiede in der Größe, sowie im tinktoriellen Verhalten zwischen Thymus und Blutlymphozyten vorkommen können, welche eine prinzipielle Bedeutung nicht beanspruchen dürfen. Auch die von *Bang* gefundenen chemischen Differenzen der verschiedenen Lymphozytenkategorien könnten in derselben Weise gedeutet werden. Nach *Hammar* sind histologische oder biologische Unterschiede, welche eine Abtrennung der Thymuslymphozyten als unechte Lymphozyten aus der Gruppe solcher Zellen begründen können, nicht nachgewiesen.

Außer den kleinen Lymphozytenformen kommen auch größere Leukozyten in wechselnder Anzahl in der Thymus vor, und zwar sowohl im interlobulären und perivaskulären Bindegewebe, als auch im eigentlichen Parenchym. Interesse beansprucht vor allem das Vorkommen von eosinophilen Zellen in der Thymus, auf welche zuerst *Schaffer (a)* aufmerksam gemacht hat. Dieser Befund wurde von allen späteren Autoren bestätigt. *Pflücke* fand eosinophile Zellen in der Thymus sämtlicher von ihm untersuchten Tiere, sowohl in der Rinde als auch im Mark, in den Gefäßen und im interfollikulären Bindegewebe, am zahlreichsten in den ersten Rückbildungsstadien des Organs. *Mensi* fand in allen Fällen von Infektionskrankheiten bei Kindern, wo in der Thymus Bakterien anzutreffen waren, nur spärliche oder gar keine Eosinophile, während nicht infizierte Thymusdrüsen einen bedeutenden Gehalt an solchen Zellen aufwiesen. Er sieht in diesem Befunde den Ausdruck eines negativ-chemotaktischen Einflusses von Bakterientoxinen auf die eosinophilen Zellen und erklärt die normale Anwesenheit derselben durch den anlockenden Einfluß der zerfallenden Epithelzellen auf die eosinophilen Leukozyten. Ebenso erklärt auch *Löw* das Vorkommen zahlreicher polynukleärer eosinophiler Zellen und neutrophiler Myelozyten in der Thymus bei Infektionskrank-

heiten durch eine Ausschwemmung aus dem Knochenmark in die Blutbahn und chemotaktische Anlockung aus dem Blute. Doch scheint nach diesem Autor das Auftreten der Eosinophilen in einem gewissen Zusammenhang mit dem Parenchymgehalt der Thymus und mit dem Alter der Individuen zu stehen. *Schaffer* hält die Eosinophilen für Phagozyten, die sich mit den Körnchen, offenbar Zerfallsprodukten, beladen. Nach *Pappenheimer* bilden die eosinophilen Zellen eine besondere Differenzierung des Thymusepithels und die eosinophilen Granula stellen ein bestimmtes Stadium der sekretorischen Tätigkeit dar.

Neuestens beschäftigt sich *Schridde (d)* mit den eosinophilen Zellen der Thymus des Menschen. Er fand sie sowohl im fötalen, wie im extrauterinen Leben als gelappt kernige Zellen in den äußeren Abschnitten der Rinde, während im Mark solche Zellen nur in geringer Zahl zu sehen sind. Die Menge der eosinophilen Zellen ist in den einzelnen Entwicklungs- und Altersstufen eine verschiedene und in den Stadien, in denen viele eosinophile Zellen in der Thymus sich befinden, enthält auch das Knochenmark diese Elemente in reichlicher Zahl. Für den Gehalt der Thymus an eosinophilen Zellen hat *Schridde* auf Grund von Schätzungen eine Kurve aufgestellt. Im 4. Fötalmonat zeigt die Zahl der Eosinophilen mittlere Werte, dann folgt ein schnelles Ansteigen bis zum 7. Fötalmonat, in dem die Menge der Zellen die höchsten Zahlen ergibt. Die Kurve bleibt in den letzten uterinen Monaten und auch noch in der ersten extrauterinen Zeit auf der gleichen Höhe. Bald tritt aber ein schnelles Absinken im ersten Jahre ein, dann sinkt die Kurve mehr und mehr bis zum 10.—11. Lebensjahre, um ungefähr im 12. Lebensjahr auf dem Nullpunkt anzukommen. Von da ab sind Eosinophile entweder gar nicht oder überaus spärlich zu sehen. Dieser Zeitpunkt fällt mit dem Beginn der Pubertät und der physiologischen Involution der Thymus zusammen. Nach *Schridde* soll bei Menschen, welche Zeichen des Lymphatismus aufweisen, das Abfallen der Kurve im Kindesalter ein langsameres sein und sie geht in solchen Fällen weder in der Pubertät, noch später zum Nullpunkt herab.

Im Thymusparenchym finden sich ferner bald vereinzelt, bald und noch öfter in Haufen, rote Blutkörperchen oder Trümmer derselben. Auf solche Befunde stützte sich die Auffassung, daß die Thymus ein hämolytisches Organ sei. Doch weist *Hammar* darauf hin, daß Elemente verschiedenster Art als Hämoglobin führende Bestandteile der Thymus aufgefaßt worden sind, auf die eine Theorie der Thymus als eines normalen hämolytischen Organs zu gründen nicht angängig ist. Hierbei kann aber nicht geleugnet werden, daß unter gewissen Umständen hämolytische Prozesse in der Thymus tatsächlich vorkommen können.

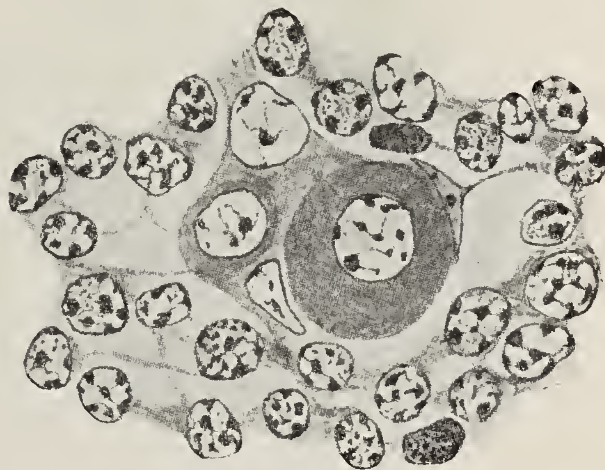
Anscheinend fester begründet ist die Vorstellung, daß die Thymus mit der Blutbildung, mit der Erythrozytengenese, in Beziehung steht, insbesondere seitdem *Schaffer* an frischen Präparaten der Thymus von Kaninchen und Katzen kernhaltige rote Blutkörperchen und Ent-

wicklungsstadien derselben, wie sie im Knochenmark enthalten sind, als typisches Vorkommnis nachweisen konnte. Der Befund kernhaltiger roter Blutkörperchen in der Thymus ist wiederholt erhoben worden, insbesondere bei natürlichen und experimentellen Infektionskrankheiten (*Roger* und *Ghika),* wo neben Normoblasten auch die anderen analogen Elemente des proliferierenden Knochenmarks in der Thymus angetroffen werden konnten. Diesen Bildern kann jedoch eine Beweiskraft für eine Haematopoiese in der Thymus nicht zuerkannt werden. Gegen dieselbe spricht auch, daß Aderlässe kombiniert mit einer Exstirpation der Milz, durch Gifte experimentell erzeugte Anämien und endlich auch posthämorrhagische Anämien weder eine Hypertrophie der Thymus, noch eine Proliferation der Thymuselemente zur Folge haben *(Laudenbach, v. Braunschweig, Petrone* und *Bagalà).* Auf Grund dieser Befunde und mit Rücksicht darauf, daß auch in der normalen Thymus die von *Schaffer* beschriebenen Bilder nicht immer angetroffen werden konnten, wird von den neueren Autoren *(Mietens, Schridde, Löw)* der Thymus eine wesentliche Bedeutung für die Blutbildung nicht zugesprochen. In diesem Sinne spricht auch der Befund von *Maximow (c),* daß die kernhaltigen roten Blutkörperchen der Thymus überall, wo sie vorkommen, im Bindegewebe und nicht im Parenchym liegen.

Für die Marksubstanz der Thymus bilden die *Hassal*schen Körperchen das charakteristische Formelement. Es sind das eigenartige, gewöhnlich auffallend große, mitunter auch schon mit unbewaffnetem Auge erkennbare geschichtete sphärische Körperchen, welche aus einer Gruppe von zusammengeballten epithelialen Zellen bestehen und mehrere konzentrisch gelagerte, verhornte Hüllen besitzen. (Siehe die farbige Abbildung.) Über die Genese und die Bedeutung der *Hassal*schen Körperchen wurden die verschiedensten Meinungen geäußert. Man hielt sie für Reste der ursprünglichen Epithelanlage der Thymus oder von intrathymischen Parathyreoideakeimen. Man leitete sie von den intrathymischen Gefäßen, sowie auch von den kleinen Thymuszellen ab. Die Ansicht, daß die *Hassal*schen Körperchen aus den Retikulumzellen abstammen, ist in neuerer Zeit von *Hammar (b)* ausführlich begründet worden, dem sich alle neueren Autoren anschließen. Nach seiner Auffassung steht die Bildung dieser Körperchen in Beziehung zur Markhypertrophie; sie ist eine der vielen Formen, unter welchen bei verschiedenen Spezies einzelne Zellen oder ganze Zellgruppen vom Prozeß der Hypertrophie besonders betroffen werden. Die Entstehung der *Hassal*schen Körperchen vollzieht sich in der folgenden Weise: Am Ende des zweiten und dritten Embryonalmonates beim Menschen beginnt eine Vergrößerung der zentralen Retikulumzellen, während die Zellen der peripheren Schichten ihren grazilen Charakter und ihr lockeres Gefüge bewahren. Zu dieser Zeit bildet sich der Unterschied zwischen Mark und Rinde aus, welcher sich normalerweise weit in die Periode der Altersinvolution des Organs hinein erhält. Die Hypertrophie der Markzellen betrifft nicht alle gleichmäßig, einige Zellen oder Zellgruppen vergrößern sich in der Regel schon

früher und stärker als die übrigen. So entstehen in der ganzen Tätigkeitsperiode des Organs Zellen oder Zellkomplexe besonderen Aussehens, die *Hassal*schen Körperchen. Die Bildung derselben fängt damit an, daß eine Zelle, seltener ein Paar nebeneinander liegender Zellen des Retikulums bedeutend an Größe gewinnen und eine mehr sphärische Gestalt annehmen. Indem sie bei der Vergrößerung die Nachbarzellen erreichen, werden diese durch den Wachstumsdruck seitwärts verschoben und lagern sich der zentralen Zelle schalenförmig an (Fig. 65). Auch die peripheren Zellen werden bald hypertrophisch, wodurch das Gebilde weiterwächst und neue Zellen an seine Peripherie angefügt werden. Bei dem so fortschreitenden Wachstum können zwei oder mehrere Körperchen aneinanderreichen, sich aneinanderfügen und nunmehr als einheitliches Gebilde weiterwachsen. Es entstehen auf diese Weise zusammengesetzte *Hassal*sche Körperchen, deren Bildung allerdings meistens erst in die späteren embryonalen und in die postembryonalen Entwicklungsstadien fällt. Die peripheren Zellen besitzen nach außen Fortsätze, durch welche sie sich mit den umgebenden Retikulumzellen verbinden (Fig. 66). In den zentralen Zellen treten degenerative Veränderungen auf: Hyperchromatose des Organs, Ausstoßen von Chromatinkügelchen in das umgebende Plasma, Auflösung und Verschwinden des Kerns. Der Zellkörper nimmt eine grobfaserige Beschaffenheit an, später unterliegt er einer hyalinen Umwandlung (Fig. 67). Der ganze Prozeß zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit der Verhornung.

Fig. 65.



Anfangsform eines *Hassal*schen Körperchens vom neugeborenen Kalb. Vergrößerung 1090:1. Nach *Hammar*.

Die Bedeutung der *Hassal*schen Körperchen betreffend, hebt *Hammar* zunächst die Tatsache hervor, daß das Auftreten derselben in keinerlei Beziehung zur Altersinvolution des Organs steht. Sie treten schon zu einem Zeitpunkt auf, wo die erste lymphoide Umwandlung des Organs eingetreten ist. Auch in der Folge läßt sich ihre Unabhängigkeit von der Altersinvolution feststellen. Bei den Zählungen *Syk*s zeigte es sich, daß eine auffallende Vermehrung der Masse und der Zahl der Körperchen in derselben Zeit eintritt, in welcher das Parenchym seine größte Massenentfaltung hat. Es kommen wohl degenerative Prozesse in den *Hassal*schen Körperchen vor, doch sind sie im ganzen von der Involution unabhängige Bildungen. Die große Ähnlichkeit zwischen Alterskurven des Parenchyms und der *Hassal*schen Körperchen legt die Annahme nahe, daß diese Körperchen den morphologischen Ausdruck irgendeiner funktionellen Wirksamkeit des Organs bilden. Dafür spricht auch, daß ihre absolute Zahl während der durch Hunger hervorgerufenen Thymusinvolution immer mehr abnimmt und daß sie sogar

gänzlich verschwinden können. Während der bei reichlicher Fütterung auftretenden Regeneration der Thymus tritt eine Neubildung *Hassal*scher Körperchen ein *(Jonson)*. Die funktionelle Bedeutung der *Hassal*schen Körperchen kann in einer sekretorischen Tätigkeit gesucht werden, doch sind direkte Tatsachen einer Sekretion dieser Gebilde bisher nicht bekannt. Man könnte mit dem gleichen Recht an die Möglichkeit einer Umsetzung oder Neutralisation toxischer Stoffe denken. Neuestens betonen *Dustin* sowie *Pappenheimer*, daß weder die *Hassal*schen Körperchen, noch die

Fig. 66.

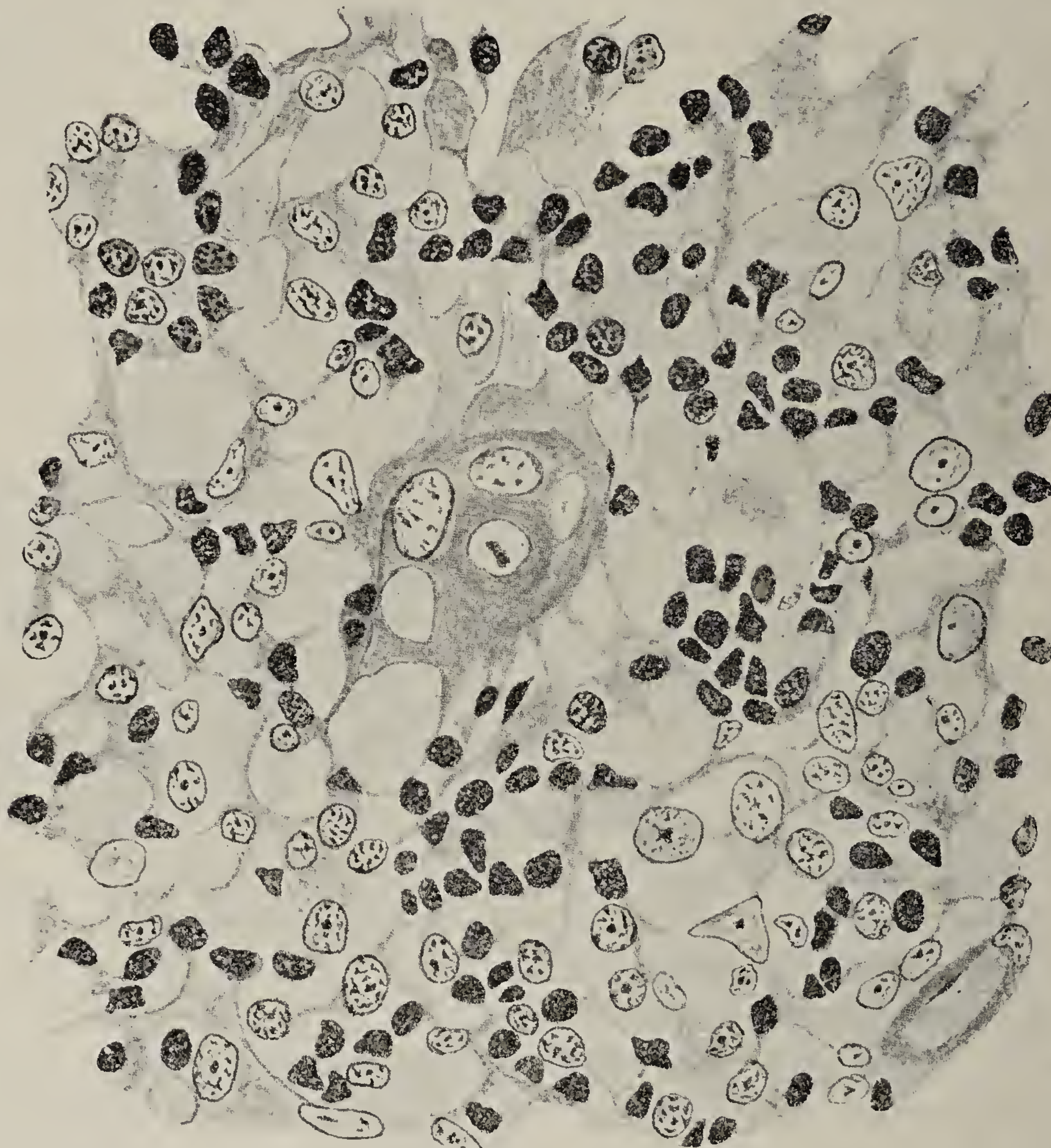


Bild der Marksubstanz der Kaninchenthymus in akzidenteller Involution. Nach *Hammar*. In der Mitte ein *Hassal*sches Körperchen mit den Retikulumzellen durch Fortsätze verbunden. Vergrößerung 865:1.

Retikulumzellen irgend eine funktionelle Bedeutung besitzen und daß nur die Thymuslymphozyten als sezernierende Zellen in Betracht kommen können. Dieselbe Ansicht äußern auch *Lucien* und *Parisot (a, f)*. Sie stützen sich hierbei auf ihre Versuche, nach welchen Lymphdrüsenextrakte und Thymusextrakte die gleiche blutdrucksenkende Wirkung aufweisen, während Extrakte der Thymus Athreptischer, in welcher die *Hassal*schen Körperchen angeblich in vermehrter Menge vorhanden sind, diese Wirkung vermissen lassen. Doch ist die Annahme, daß die blutdrucksenkende Wirkung der Extrakte ein Ausdruck der sekretorischen Tätigkeit des Organs sei, keineswegs bewiesen. Hier

wäre nochmals darauf hinzuweisen, daß *Pappenheimer* in den eosinophilen Zellen die sezernierenden Elemente der Thymus erblicken will.

Von der großen Reihe der in der Thymus sonst vorkommenden morphologischen Elemente verdienen noch die sog. myeloiden Zellen, welche den quergestreiften Muskelfasern ähnlich sehen, Erwähnung. Während diese Gebilde von vielen als echte muskuläre Elemente angesehen werden, betrachtet sie *Hammar* als besonders differenzierte hypertrophische Retikulumzellen, welche den einzelligen *Hassal*schen Körperchen nahestehen. Zu erwähnen wäre schließlich das Vorkommen von regulären epithelialen Zellverbänden in der Thymus, welche man zuweilen als akzessorisches Parathyreoidealgewebe erkennen kann, ferner Zystenbildungen, welche Überreste der embryonalen Schlundtaschen darstellen dürften.

Histogenese. Ein besonderes Interesse beansprucht die Histogenese der Thymusdrüse. Wie aus der schon früher gegebenen Darstellung der Organogenese hervorgeht, ist die Thymusanlage eine rein epitheliale und im wesentlichen aus der III. entodermalen Schlundtasche entstanden. Nach der neueren Darstellung von *Zottermann* muß man allerdings drei genetisch verschiedene, wenn auch histologisch gleiche Thymustypen unterscheiden: 1. eine rein entodermale Thymus (die des Menschen und des Kaninchens), 2. eine rein ektodermale Thymus, wie sie nach den Untersuchungen von *Schaffer* und *Rabl* durch die dem postfötalen Leben angehörige Thymus des Maulwurfs repräsentiert wird und 3. eine gemischte ektoentodermale wie beim Schwein und beim Meerschweinchen *(Zottermann, Rubens).*

Fig. 67.



*Hassal*sches Körperchen aus der Thymus eines 4jährigen Hundes. Nach *Hammar*. Vergrößerung 865:1. Hyaline Degeneration der zentralen, chromatolytische Veränderungen der peripheren Zellen.

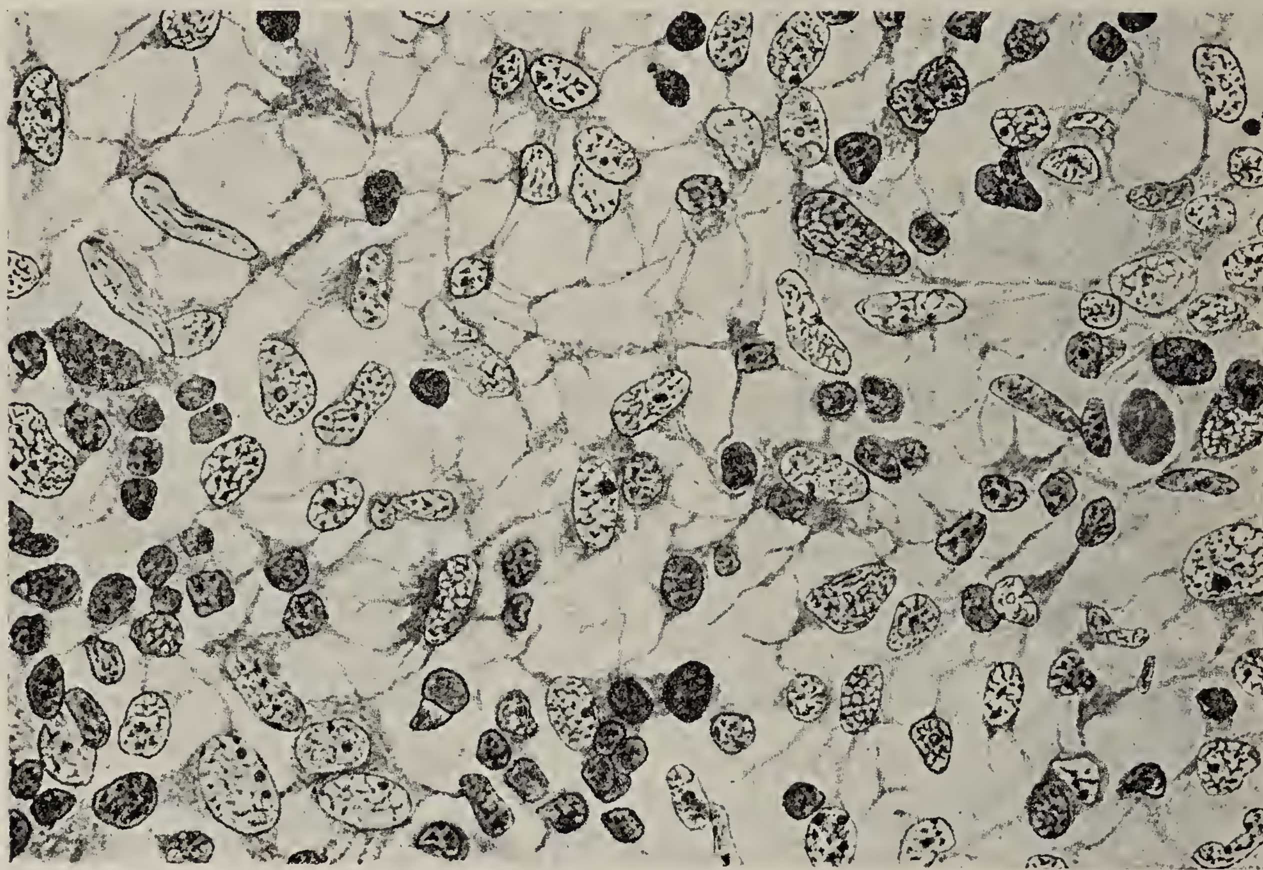
Mit der Veränderung, welche das Organ während der Entwicklung in bezug auf Größe und Lage durchmacht, gehen Umwandlungen der histogenetischen Struktur einher, so daß aus dem ursprünglich epithelialen Organ ein der Struktur nach den Lymphdrüsen ähnliches entsteht. Diese lymphoide Umwandlung der Thymus vollzieht sich bei den verschiedenen Tierarten unter verschiedenen äußeren Umständen, bei den Fischen in der an der freien Oberfläche liegenden und eine Verdickung des Oberflächenepithels darstellenden Thymusanlage (Thymusplakode), bei den übrigen Wirbeltieren beginnt diese Differenzierung erst nach Verlagerung des Organs in die Tiefe.

Durch die Untersuchungen von *Hammar* ist, wie bereits erwähnt, der Nachweis erbracht worden, daß das Thymusretikulum epithelialer Natur und aus einer direkten Umwandlung der primären Thymusanlage hervorgegangen ist. Besonders beweisend für die epitheliale Natur des Thymusretikulums sind die Untersuchungen *Hammar*s über die Teleostierthymus.

Die Auffassung von *Hammar* wurde von den meisten folgenden Autoren *(Bel, Mietens, Weill, Pappenheimer)* akzeptiert. *Maximow (c)* konnte an einem reichhaltigen Säugematerial eine unbedingte Bestätigung der epithelialen Natur des Retikulums liefern.

Nach *Hammar* vollzieht sich die Ausbildung des Retikulums beim Menschen derart, daß die Zellen der epithelialen Anlage sich lockern,

Fig. 68.

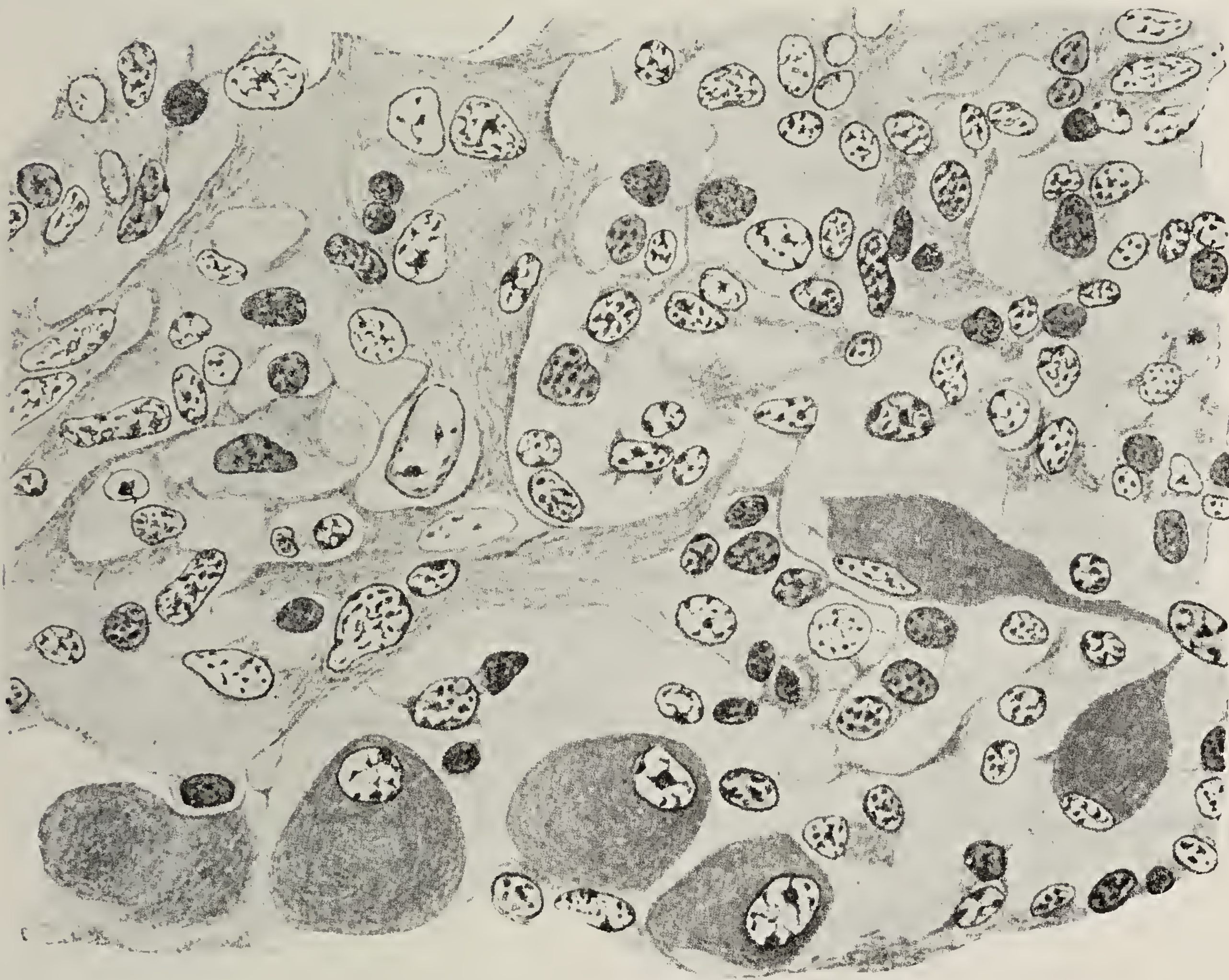


Thymus eines Menschenfoetus von 70 *mm* Länge. Nach *Hammar*. Vergrößerung 865 : 1. Links unten Rinde, sonst Mark.

allmählich in verzweigte Formen übergehen, die sich mit ihren Ausläufern verbinden. Bald darauf beginnt eine Vergrößerung der zentralen Retikulumzellen, die näher aneinanderrücken und dadurch dem Mark ein protoplasmareicheres und kompakteres Aussehen verleihen. Die Zellen der peripheren Schichten bilden das grazilere Rindenretikulum, in dessen Massen sich Lymphozyten anhäufen, wodurch diese Schichte den Charakter der Rinde annimmt. Schon in einer sehr frühen Periode (Anfang des 3. Embryonalmonates beim Menschen) bildet sich der Unterschied zwischen den zentralen und peripheren Parenchymgebieten, dem Mark und der Rinde, welche sich normalerweise bis weit in die Periode der Altersinvolution hinein erhält (Fig. 68 und 69).

Viel bestritten ist die Abstammung der Lymphozyten. Gegenüber der von *His* (1883) begründeten Lehre der Pseudomorphose, der zufolge die epitheliale Anlage der Thymus durch Elemente des mittleren Keimblattes umwachsen und verdrängt werden sollte, entstand die Transformationslehre, welche annimmt, daß die ursprünglichen epithelialen Zellen durch wiederholte Teilungen immer kleiner und lymphozytenähnlicher werden. Diese Anschauung wurde bis in die neueste Zeit von *Stöhr* verteidigt, der insbesondere das Vorkommen von Übergangsformen zu Epithelien und Lymphozyten, die Umwandlung kleiner Thymuszellen in Epithelzellen und endlich die chemischen und biologischen Unterschiede zwischen den kleinen

Fig. 69.



Aus dem Thymusmarke eines neugeborenen Kalbes. Nach *Hammar*. Vergrößerung 865 : 1. Hypertrophische Markzellen zum Teil in sichtbaren Verbindungen mit den Retikulumzellen.

Thymuszellen und den echten Lymphozyten des Blutes und der Lymphdrüsen hervorhob. Demgegenüber kam *Hammar* auf Grund seiner Studien an der Teleostierthymus und nach Widerlegung der für die autochthone Entstehung der Thymuslymphozyten angeführten Gründe zu dem Schlusse, daß die kleinen Zellen der Thymus echte, aus dem Blute eingewanderte Lymphozyten sind. Die neueren Untersuchungen sprechen zugunsten dieser Ansicht. Es ist nicht nur die Infiltration des die Thymus umgebenden Bindegewebes mit Lymphozyten, sondern durch die eingehenden Untersuchungen von *Maximow* mit Hilfe einer Technik, welche eine ausführliche Trennung von Wanderzellen und Epithelien zuläßt, sind die bereits früh-

zeitig stattfindenden Einwanderungen echter, aus dem Mesenchym stammender Lymphozyten nachgewiesen worden. Wenn man hierzu noch die weitgehende Übereinstimmung der Thymusrundzellen mit den extrathymischen Lymphozyten in morphologischer und biologischer Richtung (hochgradige Empfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen) und endlich die nach der Röntgenbestrahlung sowie nach der Hungerinvolution nachgewiesene Regeneration der kleinen Thymuszellen durch Einwanderung in Betracht zieht, dürfte wohl die Auffassung von *Hammar*, daß die Thymus ein epitheliales Organ, das von Lymphozyten auf dem Wege der Immigration durchsetzt wird, keinem Widerspruch begegnen. Von anderen lymphatischen Organen unterscheidet sich die Thymus durch das Fehlen der Keimzentren und des Randsinus in der Rindenschicht, durch das spärlich entwickelte, bindegewebige Retikulum und vielleicht auch durch gewisse chemische Verschiedenheiten.

Die Involution der Thymus.

Die Thymus ist ein Organ, das anscheinend bei allen Wirbeltieren nicht das ganze Leben hindurch die gleiche Größe und gleiche Struktur aufweist. Es war bis vor kurzem die Anschauung herrschend, daß die Thymus nur im intrauterinen Leben eine Bedeutung hat, beim Neugeborenen eine beträchtliche Größe aufweist, dann noch eine kurze Periode der fortschreitenden Entwicklung durchmacht, um sehr bald rückgebildet zu werden. Diese Rückbildung des Organs führt zu einem hochgradigen Schwunde des Parenchyms. Man fand zwar auch in einem höheren Alter das Organ vor, doch wurden solche Fälle von Thymuspersistenz allgemein als Anomalien aufgefaßt. Wie *Waldeyer* (1891) zuerst hervorgehoben hat, findet aber eine völlige Verödung niemals statt, denn noch im höchsten Alter bleibt ein retrosternaler oder thymischer Fettkörper besonderer Art erhalten.

Frühzeitiger und deutlicher als bei allen anderen Organen des Körpers findet bei der Thymus eine **Altersinvolution** statt. Die Frage nach dem Beginn und dem Verlauf dieser Altersinvolution ist nicht nur für die physiologische Funktion, sondern auch für die Beurteilung krankhafter Zustände, der sog. Thymuspersistenz und Thymushypertrophie, von besonderer Wichtigkeit. Ihre Beantwortung wird allerdings wesentlich durch den Umstand erschwert, daß neben der Altersinvolution noch eine andere auf jeder Altersstufe mögliche und zu rascher Verkleinerung des Organs führende Veränderung der Thymus bekannt geworden ist, welche von *Hammar* als akzidentelle Involution bezeichnet wurde. Unter dem Einfluß gewisser allgemeiner Störungen, besonders nutritiver Art, ebenso wie bei Krankheitszuständen nimmt die Thymusdrüse rasch und bedeutend an Größe ab, so daß bei der Beurteilung der Thymus die Fehlerquelle der akzidentellen Involution nur durch Berücksichtigung des Ernährungs- und Gesundheitszustandes vermieden werden kann.

In bezug auf die menschliche Thymus liegt bei *Friedleben* ein relativ einwandfreies Material vor. Er gibt an, daß das Thymusgewicht bis zum 2. Lebensjahre zunimmt, dann bis zur Pubertät stationär bleibt, von da ab langsam bis zum 25. Jahre und im späteren Alter steiler abnimmt. Nach *Collin* und *Lucien* hat die Thymus ihr Maximalgewicht zur Zeit der Geburt, nimmt dann stark ab, bleibt bis zum 2. Lebensjahre stationär, erhebt sich dann etwas, um bis zum Alter von zirka 13 Jahren konstant zu bleiben, wo dann die starke Rückbildung beginnt. *v. Sury* fand eine Zunahme des Thymusgewichtes bis zur Pubertät und betont, daß erst mit dem Eintritt der Geschlechtsreife das Wachstum der Thymus sistiere.

Am wertvollsten sind die von *Hammar (c)* auf Grund eines Materiales von 126 Fällen festgestellten normalen Thymusgewichte in verschiedenen Lebensaltern, denn hier sind die früher erwähnten Fehlerquellen soweit als möglich berücksichtigt, wenn auch, wie der Autor selbst betont, auch dieses Material nicht den idealen Forderungen entspricht. *Hammar* berechnet sowohl die Durchschnittsgewichte des Organs, des Thymuskörpers, als auch die des Parenchyms und der beiden Parenchymgebiete, der Rinde und des Markes, jedes für sich und gibt die nachfolgende Tabelle:

	Thymuskörper in *g*	Parenchym in *g*	Rinde in *g*	Mark in *g*
Neugeborene	13·26	12·33	9·69	2·63
1—5 Jahre	22·98	19·26	13·63	5·63
6—10 „	26·10	22·08	12·71	9·37
11—15 „	37·52	25·18	11·63	12·08
16—20 „	25·58	12·71	2·12	10·46
21—25 „	24·73	4·95	0·74	4·20
26—35 „	19·87	3·87	0·89	2·98
36—45 „	16·27	2·89	1·55	1·33
46—55 „	12·85	1·48	Mark und Rinde nicht deutlich unterscheidbar.	
56—65 „	16·08	0·73		
66—75 „	6·00	0·03		

Aus dieser Tabelle und der Gewichtskurve der Thymus und ihres Parenchymwertes in verschiedenen Lebensaltern (Fig. 70) geht hervor, daß das Wachstum des Organs bis zum Pubertätsalter fortdauert und daß der höchste Wert sowohl des Thymuskörpers, als des Parenchyms in das Pubertätsalter fällt; für die Rinde wird das Maximum schon in der Kindheit erreicht. Vom 15. Lebensjahre an nimmt das Thymusgewicht anfangs rasch, später langsamer ab.

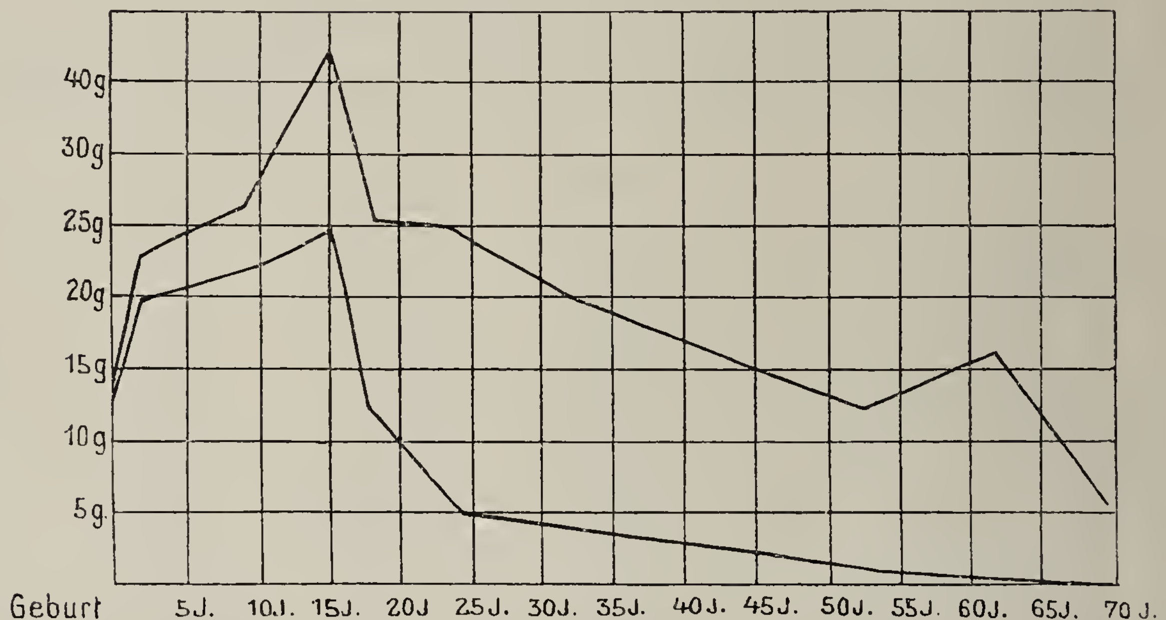
Im Verhältnis zum Körpergewicht gerechnet, stellen sich die Gewichte des Thymuskörpers folgendermaßen dar:

Neugeborene	4·2 p. m.	26—35 Jahre	0·3 p. m.
1—5 Jahre	2·2 „	36—45 „	0·3 „
6—10 „	1·2 „	46—55 „	0·2 „
11—15 „	0·9 „	56—65 „	0·3 „
16—20 „	0·5 „	66—75 „	0·3 „
21—25 „	0·4 „		

Der höchste relative Wert ist also beim Neugeborenen vorhanden, dann folgt ein kontinuierliches Sinken bis zum 26.—35. Jahre, wonach das Gewicht konstant bleibt. Aus all dem ergibt sich, daß die Altersinvolution zu einem Zeitpunkt eintritt, ehe noch das Wachstum des Individuums abgeschlossen ist, und daß auch im Verlaufe der Involution sich keine Beziehungen zum Körperwachstum feststellen lassen. Sichergestellt erscheint, daß die Pubertät für die Altersinvolution den kritischen Zeitpunkt darstellt, eine Ansicht, welche neuerdings auch von *Sokoloff* auf Grund von 156 Sektionsbefunden bestätigt wurde.

An den von *Hammar* angegebenen mittleren Gewichtswerten der normalen menschlichen Thymus in verschiedenen Altersperioden wurde von verschiedener Seite Kritik geübt [*Bartel(b), Hart(b), Schridde(b)*] und betont, daß die *Hammar*schen Zahlen mit Rücksicht darauf, daß vielleicht Fälle

Fig. 70.



Gewichtskurve des Thymuskörpers (obere Linie) und mittlere Parenchymwerte (untere Linie) nach *Hammar*.

von Lymphatismus mit einbezogen wurden, zu hoch seien. Doch bemerkt demgegenüber *Hammar (i)* mit Recht, daß die Kritik bislang lediglich auf Grund von Schätzungen ausgeübt wurde, während die Statistik *v. Surys* mit seinen Ergebnissen eine auffallende Übereinstimmung zeigt.

Auf Grund der nunmehr vorliegenden Normalzahlen über die Thymusgröße sind gesicherte Anhaltspunkte für die Beurteilung von Abweichungen von der Norm gegeben. Ist das Gewicht der Thymus beziehungsweise ihres Parenchyms gegenüber dem Werte, welcher dem Organ im betreffenden Alter gewöhnlich zukommt, abnorm verringert, dann handelt es sich um einen herabgesetzten, subnormalen Parenchymwert, d. h. um eine akzidentelle Involution. Ist eine abnorme Vermehrung des Parenchyms vorhanden, so wäre nach *Hammar* von einem erhöhten supranormalen Parenchymwert oder von einer Hyperplasie des Parenchyms zu sprechen. Mit Rücksicht darauf, daß die Thymus und ihr Parenchym bis

ins Alter normal erhalten bleibt, ist der Ausdruck Thymuspersistenz, als mit einer älteren, nunmehr als unrichtig erkannten Vorstellungsweise verknüpft, am besten aufzugeben.

Für die experimentelle Thymusforschung sind die Angaben über die Größe der Thymus und über den Verlauf der Altersinvolution bei Tieren von Bedeutung. Sowohl bei Haien und Rochen, als auch bei Knochenfischen fällt die Altersinvolution mit der Zeit der Geschlechtsreife zusammen. Bei Amphibien und Reptilien sind bisher in dieser Richtung keine genügenden Untersuchungen vorhanden. Bei Vögeln zeigt sich nach *Soli (c)* ein kontinuierliches Ansteigen des Thymusgewichtes vom Entschlüpfen bis zum 14. Lebensmonate. Nach *Jolly* und *Levin* vollzieht sich die Involution der Vogelthymus in einem weit späteren Zeitpunkt als die Pubertät. *Hammar* sowie *Soli* fanden bei Hühnern noch im Alter von 9—12 Jahren eine ziemlich große und gut entwickelte Thymusdrüse.

Bei den Säugetieren fand *Henderson* den Beginn der normalen Altersinvolution der Rinder erst nach der Pubertätsperiode. *Squadrini* untersuchte das Verhalten der Thymus bei kastrierten und nichtkastrierten Rindern verschiedenen Alters und fand, daß sich die Halsthymus beim erwachsenen Tier besser erhält, als die Brustthymus, daß jedoch auch Reste der letzteren bis ins hohe Alter erhalten bleiben können. Die Kastration hemmt den Involutionsprozeß der Thymus. Die Größe der Thymus bei kastrierten Kälbern beträgt das Doppelte der normalen, bei Ochsen das Vierfache gegenüber Stieren. Für den Hund liegen Angaben von *Baum* vor. Er fand Thymusgewichte zwischen 2 und 40 *g*. Das Gewicht der Thymus verhält sich zum Körpergewicht beim neugeborenen Hund ungefähr wie 1 : 250, erreicht in den ersten 2 Wochen sogar das Verhältnis wie 1 : 170, dann beginnt die Rückbildung, so daß in den ersten 2 Lebensmonaten das Verhältnis bis 1 : 1200—1600 herabsinkt. Die weitere und vollkommene Rückbildung geht dann ziemlich langsam vor sich, so daß sich Reste des Organs noch im 2. bis 3. Lebensjahre nachweisen lassen. Gegenüber *Baum* betont *Hammar,* daß seine Tiere offenbar akzidentell involvierte Thymusdrüsen besaßen, daher zu niedrige Werte ergaben. Nach *Hammar* beginnt die Altersinvolution erst im Laufe des 2. Lebensjahres. Noch beim zehnjährigen Tier findet man erhaltene Parenchymreste typischen Aussehens. Erst bei 14—15jährigen ist das eigentliche Parenchym auf längere Strecken gänzlich verschwunden. *Basch (b)* fand in der 3. bis 4. Lebenswoche beim Hund am häufigsten ein Verhältnis von 1 : 300 von Thymus zu Körpergewicht und betont, daß die Entwicklung der Hundethymus in der gleichen Altersperiode mindestens doppelt so günstig ist, als beim Kaninchen oder bei der Katze, daher sich Hunde zu Exstirpationsversuchen am besten eignen. *Gebele (a)* gibt bei einer Reihe von Hunden im Alter von 6 bis 8 Jahren Thymusgewichte von 6·5 bis 13·2 *g* an. Aus den Versuchsprotokollen von *Klose* und *Vogt* ist ersichtlich, daß bei Hunden das relative Thymusgewicht bei gleichaltrigen Tieren nach der Rasse variiert. Es zeigen beispielsweise:

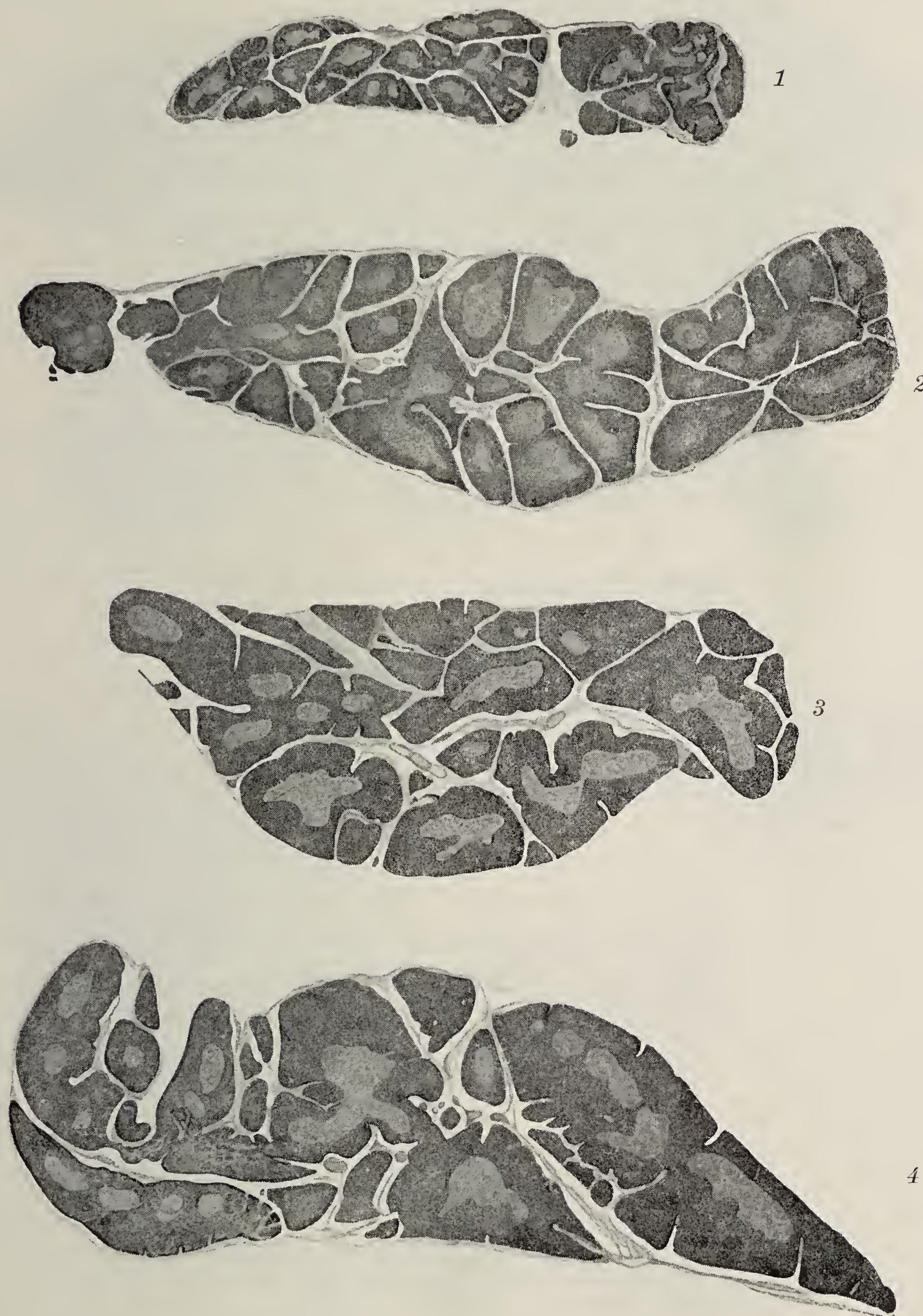
10 Tage alte Rattler eine Relation von Thymusgewicht zu Körpergewicht wie	1 : 95—162
10 Tage alte Foxterriers	1 : 103—277
10 Tage alte Terriers	1 : 200—353
2 Wochen alte Jagdhunde	1 : 214—236
2 Wochen alte Pudel	1 : 317—658.

Es ergeben sich ferner nicht unbeträchtliche Differenzen auch innerhalb eines und desselben Wurfes und eine deutliche Abhängigkeit des Thymusgewichtes vom körperlichen Ernährungszustand.

Für das Kaninchen liegen sehr genaue Angaben über das Gewicht der Thymus und ihrer einzelnen Bestandteile von *Söderlund* und *Backmann* vor. Aus diesen geht hervor, daß das relative Thymusgewicht beim neugeborenen Kaninchen 1·8 pro mille des Körpergewichtes beträgt und innerhalb der ersten 3 Wochen auf 3·3 p. m. ansteigt. Danach erfolgt zuerst ein rascherer, dann ein allmählicher Abfall bis zu 0·47 p. m. im Alter von 1 Jahr. Somit wird das Maximum des relativen Thymusgewichtes am Ende der dritten postfötalen Lebenswoche erreicht, während das des absoluten Gewichtes im Alter von 4 Monaten zu der Zeit eintritt, in welcher die Vorbereitungen zur Spermatogenese beginnen. Nach diesem Zeitpunkt setzt eine anfangs langsamere, dann schnellere Abnahme ein und die Thymus zeigt um das Alter von 1 Jahr herum einen beginnenden Übergang in Fettgewebe. Um diesen Zeitpunkt hört das hauptsächliche Wachstum im Körpergewicht des Kaninchens gleichfalls auf. *Lucien* und *Parisot(h)* stehen gleichfalls auf dem Standpunkte, daß die Involution der Kaninchenthymus erst um die Pubertätszeit beginnt.

Fig. 71 und 72 zeigen Schnittbilder der Thymus des Kaninchens in verschiedenen Lebensaltern. Von der Geburt bis zum Beginne der Geschlechtsreife (im 4. Lebensmonate) besteht die Hauptmasse des Organs aus Parenchym in dicht aneinander gelagerten Lobulis, die nur durch schmale gefäßführende Bindegewebszüge voneinander getrennt sind. Die Menge der Rinde überwiegt mit zunehmendem Alter immer mehr über die des Marks. Mit dem Beginn der Geschlechtsreife (im Alter von 5 Monaten) bildet die Rinde noch deutlicher die Hauptkomponente des Parenchyms, während das Mark nur in Form kleiner Flecke im Zentrum der Läppchen erscheint. In der Zeit der voll eingetretenen Geschlechtsreife (um den 8. Monat herum) tritt eine deutliche Reduktion der Parenchymläppchen ein und das Verhältnis von Mark und Rinde hat sich zugunsten der ersteren verändert. Beim einjährigen Tiere sieht man schmale Parenchymzüge durch mächtige Schichten von interstitiellem Bindegewebe voneinander geschieden. Ein Unterschied zwischen Mark und Rinde ist noch wahrzunehmen; letztere ist nur noch weiter reduziert, in späteren Stadien, im Alter von 2 Jahren und darüber, bildet das Parenchym nur schmale Züge in dem Fettgewebe, das nunmehr die Hauptmasse des Organs darstellt. Die beiden Parenchymkomponenten, Mark und Rinde, sind voneinander nicht mehr zu unterscheiden.

Fig. 71.



Schnittbilder der Thymus des Kaninchens in verschiedenen Lebensaltern. Nach *Söderlund* und *Backman*.

1	Neugeborenes	Tier;	Thymusgewicht	0·10 *g*
2	2 Wochen altes	„	„	0·52 *g*
3	5 „	„	„	„	1·00 *g*
4	3 Monate „	„	„	1·95 *g*

Fig. 72 (Fortsetzung der Fig. 71).



5	5 Monate	altes	Tier;	Thymusgewicht		2·70 *g*
6	8 „	„	„	„		0·98 *g*
7	1 Jahr	„	„	„		0·95 *g*
8	2 „	„	„	„		0·98 *g*
9	3 „	„	„	„		0·75 *g*

Über die Meerschweinchenthymus liegen statistische Untersuchungen von *Noël Paton* und *Goodall* vor. Sie fanden bei einem

Körpergewicht	unter	100 *g*:	Thymusgewicht	0·19 *g*
„	von	101—200 *g*:	„	0·22 *g*
„	„	201—300 *g*:	„	0·25 *g*
„	„	301—400 *g*:	„	0·18 *g*
„	über	400 *g*:	„	0·18 *g*

Die Thymus nimmt also an Größe zu, bis die Tiere ungefähr ein Gewicht von 300 *g* erreichen, was etwa im 2. Lebensmonate der Fall ist. Zu dieser Zeit wird auch die Geschlechtsreife erreicht und nun beginnt die Involution.

Die **histologischen Vorgänge in der Thymus im Verlaufe der Altersinvolution** werden von *Hammar* näher geschildert. Die Rindenfollikel nehmen an Umfang ab; sie werden meistens in halbrunde Buckel umgewandelt, die sich nach innen einem gemeinsamen verzweigten Markstrange anschließen, nach außen durch breite Bindegewebszüge voneinander getrennt sind. Der Markstrang wird auch immer schmäler, hier und dort sogar gänzlich atrophisch, so daß er zerstückelt werden kann. Es bleibt indessen die typische Struktur mit Rinde, Mark und *Hassal*schen Körpern lange bestehen. In den späteren Involutionsstadien tritt eine Randschicht hervor, und zuletzt kann die Rinde gänzlich verschwunden sein, so daß die Parenchymreste ganz epithelial aussehen.

Diese gröberen Umgestaltungen werden einerseits durch eine Rarefizierung der Lymphozyten, welche in größerer Menge auswandern als sie neugebildet werden, andererseits durch einen scholligen Zerfall von vereinzelten Retikulumzellen oder von Gruppen solcher Zellen bewirkt. Zu denselben trägt auch Sequesterbildung, obwohl bei verschiedenen Tieren in sehr wechselndem Grade, bei. So findet man beim Hunde Flecken im Parenchym, wo eine Degeneration sämtlicher Strukturelemente und eine spaltenförmige Trennung dieser Stellen von der Umgebung eintritt. Durch den Zerfall des Parenchyms entstehen epithelbekleidete Räume, wodurch aus dem Drüsenparenchym Stückchen — Sequester — gleichsam herausgeschnitten werden. Diese Sequesterbildung nimmt beim Hunde einen derartigen Umfang an, daß das Parenchym vielfach lediglich durch unregelmäßige Epithelräume repräsentiert wird. Nachdem Anzeichen einer Bindegewebswucherung nicht anzutreffen sind, wird die Verödung des Parenchyms nicht durch eine solche Wucherung bedingt. *Mietens* betont allerdings, daß nicht allein eine Retraktion des vorhandenen Bindegewebes, sondern eine wirkliche Vermehrung stattfindet. Fettgewebsbildung wird sowohl im interlobulären wie im perivaskulären Bindegewebe angetroffen.

Auf Grund seiner Studien über die Altersveränderungen der Menschenthymus stellt *Hammar* 5 Strukturtypen der menschlichen Thymus auf: 1. den Kindertypus mit geringem interstitiellen Bindegewebe und reichlichem Paren-

chym, in welchem die Rinde überwiegt; 2. den Pubertätstypus mit breiten Bindegewebszügen, aber ohne sichtliche Reduktion des Parenchyms; 3. Jünglingstypus mit breiten interstitiellen Bindegewebszügen und Reduktion des Parenchyms, in welchem besonders die Rindenfollikel zurücktreten; 4. Mannestypus mit Zwischengewebe vom Charakter des Fettgewebes, mehr oder weniger stark auseinandergedrängten Parenchymzügen mit spärlichen und kleinen aber deutlichen Rindenfollikeln; 5. Greisentypus mit schmalen, streckenweise unterbrochenen Parenchymzügen; Rindenfollikel beinahe oder gänzlich verschwunden. (Fig. 73.)

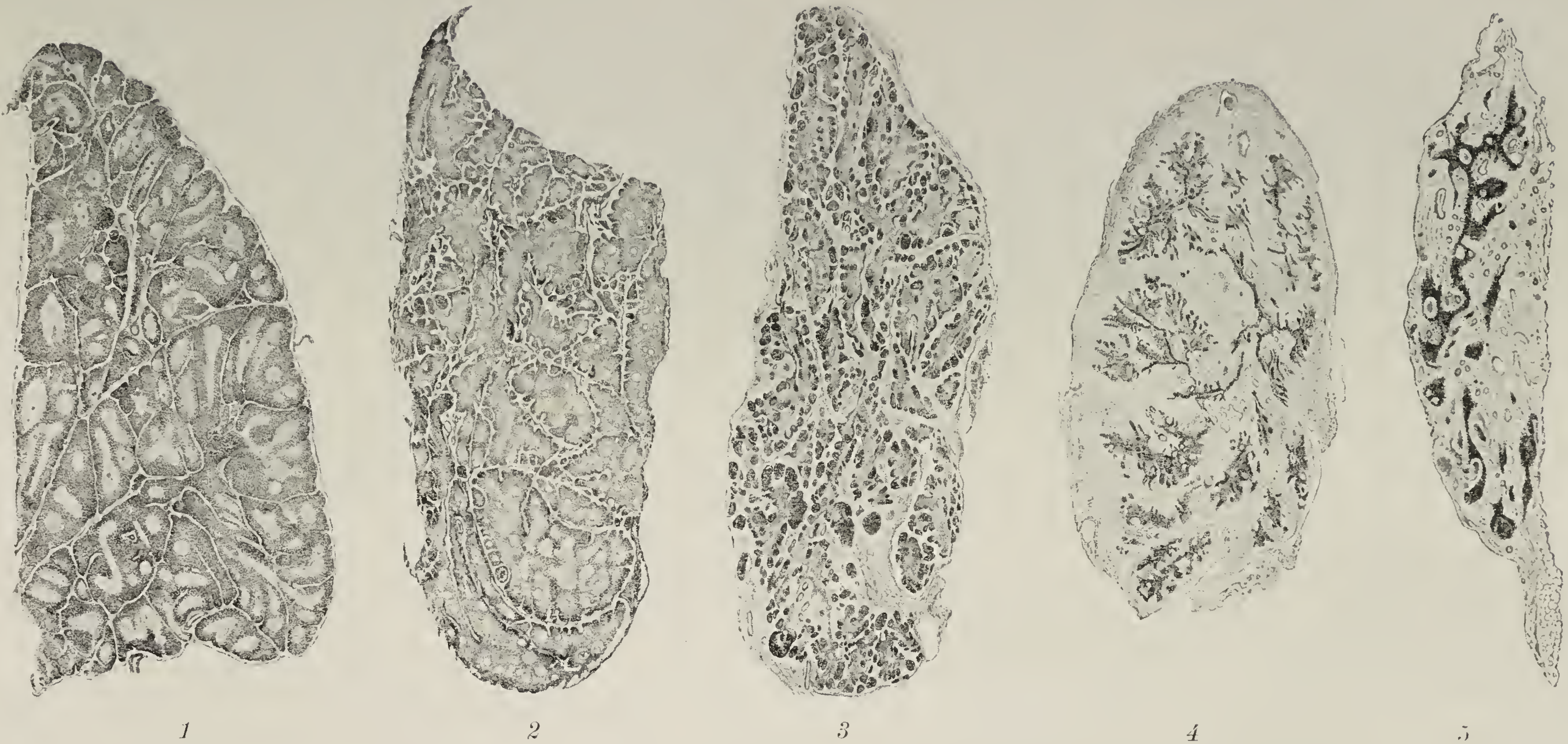
Das Thymusparenchym erweist sich bis in die 60er Jahre durch mitotische Vermehrung der Lymphozyten, durch Neubildung *Hassal*scher Körper und durch die immer noch bestehende Fähigkeit, auf eventuelle Nutritionsstörungen mit einer akzidentellen Involution zu antworten, als ein funktionierendes.

Die Schilderung der Altersinvolution der Thymus nach *Hammar* ist von den späteren Untersuchern im ganzen bestätigt und anerkannt worden. Die Altersinvolution zeigt in ihrem Verlaufe bei den verschiedenen Wirbeltierklassen vielfach gemeinsame Züge, doch ergeben sich in bezug auf die Ausdehnung des Prozesses bei den verschiedenen Spezies quantitative Unterschiede. Als Extreme können angeführt werden die Verhältnisse beim Hund, wo es zu einer fast vollständigen Verödung des Parenchyms kommt, und andererseits diejenigen beim Huhn, wo die Altersveränderungen keine auffälligere Verminderung der Masse des Organs hervorzurufen scheinen. Von Bedeutung für die Thymusfrage ist der von *Osava,* dann von *Jolly (b)* und seinen Mitarbeitern geführte Nachweis des Vorkommens einer Altersinvolution im Gewebe der Bursa Fabricii der Vögel.

Bei der **akzidentellen Involution** handelt es sich im wesentlichen um die gleichen histologischen Vorgänge. Schon die Tatsache, daß bei winterschlafenden Tieren eine Saisoninvolution nachgewiesen wurde, daß im Verlaufe der Gravidität bei Tieren und beim Menschen eine Involution der Thymus eintritt, weist darauf hin, daß hier kein pathologischer Zustand vorliegen muß. Besonders eingehend sind die atrophischen Veränderungen der Thymus, welche bei der chronischen Unterernährung und dem akuten Hungerzustand eintreten, von *Hammar* und seinen Schülern studiert worden. Beim Kaninchen sinkt das Thymusgewicht schon in den ersten 3 Hungertagen auf die Hälfte, nach 9tägigem vollständigen Hungern hat die Thymus nur mehr den neunten Teil des Gewichtes von dem des Kontrolltieres. Nach 4 Wochen dauernder Unterernährung sinkt das Thymusgewicht auf ein Dreißigstel des normalen. Um diese Zeit ist die Drüse nur mehr ein „dünner gelée-artiger Fetzen" *(Jonson).* Noch größer als die Verminderung des absoluten Thymusgewichtes ist das Sinken des Parenchymwertes, der nach 31 Tagen Unternährung nur mehr ein Dreihundertstel des Parenchymwertes beim Kontrolltiere beträgt.

Die histologischen Veränderungen betreffend, ist eine auffallende Abnahme der Leukozyten in der Rinde und eine Vermehrung dieser Zellen

Fig. 73.



Schnittbilder eines Thymuslappens des Menschen in verschiedenen Lebensaltern bei einer Vergrößerung von zirka 3:1. Nach *Hammar*.

1 Vom Neugeborenen. Thymusgewicht 15 *g*.
2 Von einem 7jährigen Kinde. Thymusgewicht 35 *g*.
3 „ „ 17jährigen Jüngling. Thymusgewicht 35·2 *g*.
4 „ „ „ „ nach einer Krankheitsdauer von 24 Tagen an Empyem verstorben. Mäßige akzidentelle Involution. Thymusgewicht 8·8 *g*.
5 „ „ 17jährigen an Tuberkulose verstorbenen Jüngling. Hochgradige akzidentelle Involution. Thymusgewicht 1·65 *g*.

im Mark, in den Venen und in den perivaskulären Lymphräumen nachzuweisen. Diese Befunde scheinen dafür zu sprechen, daß eine Auswanderung der Rindenleukozyten stattfindet. Im Verhalten der Thymus und des echten lymphoiden Gewebes beim Hungern bestehen weitgehende Analogien *(Hammar).* Die Veränderungen des Blutes im Hunger weisen darauf hin, daß anfangs die regenerative Zufuhr von Lymphozyten aus der Thymus und den lymphoiden Organen zum Blute zunimmt *(Källmark).* Auch die Anzahl der Mitosen im Parenchym, sowie der *Hassal*schen Körperchen sinkt kontinuierlich. Die schon normal mit der Bildung fettartiger Einschüsse verknüpfte Degeneration von Retikulumzellen ist bei der akzidentellen ebenso wie bei der Altersinvolution gesteigert *(Holmström).* Das interstitielle Gewebe verliert sehr rasch das Fett und atrophiert. Durch die Retraktion des Bindegewebes um die involvierten Läppchen kann eine Vermehrung des Interstitialgewebes vorgetäuscht werden.

Ein zweiter Modus, um eine akzidentelle Involution der Thymus experimentell erzeugen zu können, ist die Röntgenbestrahlung. Nachdem zuerst *Heineke* (1905) die besondere Empfindlichkeit der Lymphozyten gegenüber den Röntgenstrahlen nachgewiesen hat, ist dann von *Rudberg* im Institut von *Hammar* die akzidentelle Involution der Kaninchenthymus nach Bestrahlung eingehend studiert worden. Das erste Zeichen der Involution ist eine schon nach $3^1/_2$ Stunden nachweisbare fortschreitende pyknotische Zerstörung der Lymphozyten. Die Kerne werden unter Verlust ihrer normalen Struktur zu Chromatinkugeln umgewandelt. Diese liegen anfänglich in den Retikulummaschen frei, werden aber sehr bald von den Epithelzellen phagozytär aufgenommen. Auch die Phagozyten verlieren nach und nach ihre verästelte Form und liegen schließlich frei in den Retikulummaschen, als große mit Kernfragmenten angepfropfte Zellen. Die *Hassal*schen Körperchen sollen an der Phagozytose keinen Anteil nehmen. Neuestens beschreiben allerdings *Aubertin* und *Bordet (a)* sowie *Arrella* eine Anpfropfung der *Hassal*schen Körperchen mit phagozytierten Elementen, die ersteren betonen sogar eine starke Hypertrophie dieser Körperchen. Weiterhin findet auch ein Zerfall der Phagozyten statt, so daß dann Hohlräume und sequestrierte Gewebspartien in der Rinde und in der Rindenmarkgrenze anzutreffen sind. (Strukturbild der bestrahlten Thymus unter den farbigen Abbildungen.) Die erste Phase der Involution schließt etwa nach Verlauf von zwei Tagen damit ab, daß das Thymusgewebe frei von Lymphozyten ist und schließlich aus Retikulumzellen besteht, wobei noch ein Unterschied zwischen ursprünglichem Mark und Rinde wahrzunehmen ist. Dann werden auch die Retikulumzellen in großem Umfang zerstört, indem sie sich zu großen kugeligen Zellen umwandeln, die ein sehr reichliches, feinmaschiges Protoplasma besitzen. Auch die Retikulumzellen zerfallen schließlich und werden aufgelöst und der so entstandene Defekt wird durch Retraktion des Parenchyms und relativer Zunahme des interlobulären Bindegewebes kompensiert. Auch die *Hassal*schen Körperchen beteiligen sich an dem Auflösungsprozeß, wenngleich sie sich der Bestrahlung gegen-

über wesentlich resistenter verhalten, als das übrige Parenchym. Infolge dieses Verhaltens kann eine scheinbare Zunahme der *Hassal*schen Körperchen in Erscheinung treten. *Rudberg* konnte nachweisen, daß nach der Röntgenbestrahlung eine Restitution des zugrunde gegangenen Thymusparenchyms, und zwar sowohl der Retikulumzellen, als auch der Lymphozyten eintritt. Bei schwächerer Bestrahlung wird die Regeneration durch die noch erhalten gebliebenen Zellen vermittelt, welche mitotische Vermehrung auf weisen. Bei stärkerer Bestrahlung, wenn das Rindenretikulum aufgelöst ist, nimmt die Regeneration desselben vom resistenteren Markretikulum ihren Ausgang. Die Frage nach dem Ursprung der Lymphozyten bei der Regeneration beantwortet *Rudberg* nach Ablehnung der Möglichkeit, daß diese Lymphozyten in loco entstanden sind, dahin, daß ein Lymphozytenzuzug von außen aus den in der Nähe der Thymus gelegenen Lymphdrüsen, längs den in das Innere des Organes eindringenden perivaskulären Bindegewebsbündeln stattfindet. Es scheint somit, daß die Thymuslymphozyten bei der Regeneration denselben Weg, nur in umgekehrter Reihenfolge wie bei der akzidentellen Involution passieren. *Jonson* beobachtete auch bei der Hungerinvolution eine histologisch in analoger Weise sich präsentierende Regeneration der Thymus.

Die akzidentelle Involution ist auch in der menschlichen Thymus nachweisbar, zunächst bei Ernährungsstörungen, bei den Magendarmerkrankungen der Säuglinge, bei allen möglichen akuten und chronischen Infektionskrankheiten und auch bei sonstigen nichtinfektiösen, mit schweren Ernährungsstörungen verbundenen Erkrankungen. Eine besondere Bedeutung wurde der Verkleinerung der Thymus bei jener Krankheit der Kinder zugeschrieben, die man als Pädatrophie oder Athrepsie zu bezeichnen pflegt. Man beschreibt dieselbe als sklerotische Atrophie, welche durch eine auffällige Vermehrung des Bindegewebes und — wie *Lucien* und *Parisot (a, h)* neuerdings betonen — durch einen besonderen Reichtum an *Hassal*schen Körperchen charakterisiert sei. Wie aber *Hammar* bemerkt, und seiner Auffassung schließen sich die neueren Autoren an, handelt es sich beim Kindermarasmus bloß um die gewöhnliche Form der akzidentellen Involution der Thymus und die hierbei beobachtete Vermehrung des Interstitialgewebes, sowie der *Hassal*schen Körperchen ist nur eine scheinbare. Damit ist der von manchen Autoren vertretenen Ansicht, daß die Athrepsie eine Folge einer speziellen Thymuserkrankung darstellt, der Boden entzogen.

Die histologischen Veränderungen der Thymus bei verschiedenen Krankheiten sind mit jenen bei der akzidentellen Involution bei Tieren in weitem Ausmaße übereinstimmend. Bei manchen Infektionskrankheiten können entzündliche Vorgänge dieses Bild einigermaßen beeinflussen, ja es kann hierbei zu einer Hyperplasie des Organs kommen. Bei der Beurteilung der Größe und der histologischen Beschaffenheit der Thymus des Menschen müssen alle diese Umstände in Betracht gezogen werden.

Physiologie der Thymusdrüse.

Exstirpationsversuche.

Die im Jahre 1858 erschienene Monographie von *A. Friedleben*: „Die Physiologie der Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit vom Standpunkt experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung“ kann wohl als der Ausgangspunkt für die Erforschung der Funktionen dieses Organs betrachtet werden. Die Ansichten, welche von früheren Autoren über die funktionelle Bedeutung geäußert wurden, sind nur vage Hypothesen. *Friedleben* berichtet in seinem Buche nicht nur ausführlich über alles früher Bekannte, sondern bringt eigene eingehende Untersuchungen in anatomischer, physiologischer, chemischer und pathologischer Richtung.

Zur Feststellung der physiologischen Bedeutung der Thymus stellte bereits *Friedleben* Exstirpationsversuche an und erwähnt überdies, daß *Restelli* der Erste war, der im Jahre 1845 die experimentelle Exstirpation der Thymus an Hunden, Schafen und Kälbern versucht hatte. Von den Versuchstieren *Restellis* verschieden die meisten nach einer kurzen Fieberperiode. *Friedleben* selbst operierte 20 Hunde und 3 Ziegen und entfernte die Thymus in der Weise, daß er nach Freilegung des Jugulums die Pleuraspitze zerriß und das nunmehr sichtbar werdende Organ mit Hilfe einer an der Innenfläche des Manubrium sterni eingeführten Pinzette in toto oder stückweise herausnahm. Kein Tier starb an den Folgen der Thymusexstirpation, so daß *Friedleben* aus seinen Versuchen folgerte, die Exstirpation der Thymus beeinträchtige das Leben der Tiere ebensowenig, wie die Exstirpation der Milz. Hierzu muß bemerkt werden, daß allerdings der Beweis für eine totale Exstirpation des Organes in keinem seiner Fälle erbracht wurde. *Friedleben* beschrieb ferner Veränderungen im Stoffwechsel, durch welche der Eiweißgehalt des Blutes, der respiratorische Gaswechsel und die Abbauprodukte im Harne modifiziert worden sind. Seine diesbezüglichen Angaben halten aber mit Rücksicht auf die damalige mangelhafte Methodik einer strengen Kritik nicht stand. Hervorzuheben wäre nur, daß *Friedleben* an Knochen thymusloser Hunde bemerkenswerte Veränderungen (Blutreichtum, starke Biegsamkeit, langsameres Wachstum) gefunden haben will.

Die nächsten Mitteilungen über experimentelle Thymusausschaltung kamen erst 35 Jahre später. Es sollte vor allem die Frage nach der Lebenswichtigkeit des Organes beantwortet werden. *Langerhans* und *Sawaliew* haben bei Kaninchen im Alter von 3—6 Wochen die Thymus exstirpiert und festgestellt, daß dieser Eingriff ohne Ausfallserscheinungen vertragen wird. Im Jahre 1894 teilte *Glück* mit, daß er bei Hunden nach totaler Sternumresektion die Thymus entfernte; die Tiere blieben dauernd gesund. Nach einer Angabe von *Ambrosini* haben *Thiroloix* und *Bernard* nach totaler Thymusexstirpation bei jungen Kaninchen eine fortschreitende Abmagerung feststellen können; die Tiere starben nach 3—4 Wochen unter Hyperthermie und Konvulsionen.

Tarulli und *La Monaco* berichteten (1894—1897) über Versuche von Thymusexstirpationen bei jungen Hunden und Hühnchen und kamen zum Schlusse, daß die Thymus beim Hunde kein für das Leben unentbehrliches Organ darstelle. Sie fanden nach der Thymusexstirpation bei sehr jungen Hunden Störungen in der Ernährung, Verminderung der Muskelkraft, Verminderung der gesamten Blutmenge, der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, ferner Wachstumsstörungen an den Knochen, rachitische Veränderungen im Bereiche der Schädel- und Extremitätenknochen. Die Störungen waren im ganzen vorübergehender Natur und verschwanden, als die Tiere größer wurden. Bei jungen Hühnern, welche im Alter von 2—5 Tagen operiert wurden, trat Schwäche in den Beinen, Zittern des Körpers und schließlich ein soporöser Zustand ein, in welchem die Tiere zugrunde gingen. Bei der Entfernung eines Thymuslappens zeigten die Tiere nur vorübergehende Schwäche und waren in kurzer Zeit wieder hergestellt. Tiere jenseits der ersten Lebenswoche vertrugen die uni- und bilaterale Ekthymierung ohne den geringsten Nachteil.

Über auffällige Ergebnisse haben *Abelous* und *Billard* im Jahre 1896 nach der Thymusexstirpation bei Fröschen berichtet. Nach Angabe dieser Autoren sollen Sommerfrösche nach doppelseitiger Thymusexstirpation nicht länger als 3 bis maximal 14 Tage leben und unter den Symptomen hochgradiger Muskelschwäche, trophischer Störungen von seiten der Haut (Entfärbung, Ulzerationen), mit Blutveränderungen (Abnahme der roten Blutkörperchen, Leukozytose) und allgemeinen Ödemen zugrunde gehen. Einseitige Ekthymierung wirke nicht lebensgefährlich, erst die nachträgliche Entfernung der zurückgelassenen Thymus führe zu den geschilderten Symptomen. Wenn die Thymusentfernung zweizeitig mit einem Intervall von 15—20 Tagen ausgeführt wird, dann kann man an der zweiten Thymus eine gewisse Hypertrophie wahrnehmen. Nach *Abelous* und *Billard* ist das Blutserum thymusloser Frösche giftig, erzeugt bei normalen Tieren leichte paretische Erscheinungen und ruft bei partiell oder komplett thymektomierten Fröschen rasch den Tod hervor. Dieselben Autoren berichten auch über Versuche mit wässerigem Thymusextrakt und geben an, daß dasselbe bei normalen Fröschen leichte, an die Strychninvergiftung erinnernde Erscheinungen, sowie eine bemerkenswerte Verstärkung der Hautfärbung erzeugt. Bei ekthymierten Fröschen bewirkt Thymusextrakt ein Wiederauftreten der nach der Operation abgeblaßten oder ganz verschwundenen Hautfärbung. Die subkutane Implantation der Froschthymus lieferte ihnen keine eindeutigen Ergebnisse. Der Gegensatz der Erscheinungen bei Ekthymierung und Hyperthymisation begründet ihren Schluß, daß die Lebenswichtigkeit der Thymus auf ihrer entgiftenden Funktion beruht.

Die Angaben von *Abelous* und *Billard* über die Folgen der Thymusexstirpation bei Fröschen sind nur von *Camia* bestätigt worden, während die genaue Nachprüfung durch *S. Vincent (r)*, *Ver Eecke* und insbesondere die exakten Versuche von *Hammar* zu völlig abweichenden Resultaten führten. *Hammar (d)* konnte zeigen, daß Frösche die vollständige Ekthymierung während

einer Beobachtungsdauer von 12—59 Tagen ohne jedwede Störung überleben. Nach den Untersuchungen von *Pari* ist es wahrscheinlich, daß der von *Abelous* und *Billard* beobachtete Symptomenkomplex durch zufällige Infektion der Versuchstiere hervorgerufen wurde. *Hammar* und *Ver Eecke* stellten auch fest, daß nach einseitiger Ekthymierung keine kompensatorische Hypertrophie, vielmehr eine durch unvollständige Ernährung bedingte, mehr minder deutliche akzidentelle Involution des Paarlings eintritt. *Hammar* kommt zu dem Schluß, daß die Thymus beim Frosch ebensowenig ein lebenswichtiges Organ ist, wie bei den Säugern.

Versuche an Säugetieren liegen weiters von *Carbone, v. Ghika, Ventra* und *Angiolella* vor. *Carbone(b)* fand nach der Thymusexstirpation bei Kaninchen und bei einem Hunde keine Differenz in der Entwicklung des Körpers gegenüber einem Kontrolltier des gleichen Wurfes und nur eine vorübergehende Abnahme der roten Blutkörperchen. *v. Ghika* hat 8 Katzen und 13 Kaninchen ekthymiert und beobachtete in den ersten Tagen bis Wochen nach dem Eingriff Abmagerung und Stillstand der Entwicklung, Erscheinungen, welche bei einem Teile der Versuchstiere später wieder ausgeglichen wurden. Nach seiner Auffassung ist die Thymus ein blutbildendes und das Wachstum förderndes Organ. *Ventra* und *Angiolella* sahen nach Entfernung der Thymus an jungen Tieren eine der thyreopriven ähnliche Kachexie.

Im Jahre 1903 gab *K. Basch(a)* den ersten Bericht über seine Ergebnisse der experimentellen Ausschaltung der Thymus, den er bald durch eine zweite Mitteilung ergänzt und 1906 ausführlich publiziert hat. Bevor wir an die Erörterung dieser, die Folgen des Thymusausfalles in exakter Weise darstellenden Arbeit gehen, sei noch auf einige andere Mitteilungen über Thymusexstirpationen in Kürze hingewiesen.

Cozzolino(a) ekthymierte junge Kaninchen von 300—400 *g* Gewicht und konnte in den ersten 2 Monaten nach der Operation keine Veränderungen an seinen Versuchstieren wahrnehmen. In einer zweiten Mitteilung *(b)* berichtet er, daß an zwei 3 Monate vorher ekthymierten Kaninchen eine Verkrümmung der Beine, Verminderung des Wachstumes, Anschwellung der Gelenksenden und progrediente Kachexie zu beobachten war. Bei der histologischen Untersuchung fand sich im Bereiche der geschwollenen Epiphysen unregelmäßige Proliferation des Knorpels und reichliche Gefäßneubildung im Knochen.

S. Vincent(r) konnte an ekthymierten Meerschweinchen keine Beeinträchtigung des Befindens wahrnehmen.

Noël Paton und *Goodall* fanden, daß die Exstirpation der Thymus beim neugeborenen Meerschweinchen keinen Einfluß auf das Wachstum und die Weiterentwicklung ausübt. Im Blutbilde ist keine Veränderung der Zahl der roten Blutkörperchen, wohl aber eine auf alle Formen der Leukozyten sich erstreckende, bis zu 2 Monaten anhaltende Verminderung zu konstatieren. Thymuslose Tiere zeigen in der Gravidität, bei Entzündungen und künstlichen Infektionen die gleiche Leukozytose wie normale. Ihre

Widerstandsfähigkeit gegen das Diphtherietoxin ist die gleiche, nur gegen Streptokokken und Staphylokokken etwas herabgesetzt.

R. Fischl (a, b) ist bei seinen Exstirpationsversuchen an Ziegen, Kaninchen und Hunden zu völlig negativen Ergebnissen gelangt, so daß er die experimentelle Beseitigung der Thymus als einen für die Entwicklung der Tiere belanglosen Eingriff bezeichnet. Allerdings findet *Basch (b)*, daß die Anordnung und Durchführung der Versuche *Fischls* unter ganz unrichtig gewählten Bedingungen geschah und kann ihnen demnach eine Beweiskraft nicht zuschreiben. In einer späteren Arbeit berichtet *Fischl (c)* über Thymusexstirpationen bei Hühnern. Er konnte bei keinem der überlebenden, doppelseitig operierten Tiere jene Erscheinungen konstatieren, von welchen *Tarulli* und *Lo Monaco* berichten, und meint, daß auch bei Hühnern die Entfernung der Thymus einen für die Gesundheit und spätere Entwicklung belanglosen Eingriff darstellt. *Basch* erklärt aber auf Grund eigener Versuche an Tauben in der 4. Lebenswoche und an Hühnchen in der ersten Lebenswoche, daß die Ergebnisse *Fischls* auf den Umstand zurückzuführen sind, daß bei diesen Tieren das Thymusgewebe in kurzer Zeit in weitestem Umfang regeneriert. Nach 5—8 Wochen findet man an Stelle der exstirpierten Thymus so viel neues Thymusgewebe nachgewuchert, daß dasselbe beinahe in gleicher Weise, wie beim Kontrolltier, einen zusammenhängenden Strang darstellt.

Basch (c) selbst verweist in seiner grundlegenden Arbeit zunächst darauf, daß die von *Friedleben* angegebene und von fast allen späteren Autoren geübte Methode der Exstirpation der Thymus vom Jugulum her beim Hunde wenigstens keine hinreichende ist. Er selbst exstirpierte das Organ nach vorangegangener medianer Spaltung des Sternums und überzeugte sich noch während der Operation jedesmal von der gelungenen Totalexstirpation. Die längere Zeit nach der Operation durchgeführte Sektion des Versuchstieres kann die Autopsie am lebenden Tiere in keiner Weise ersetzen. Nach seiner Erfahrung bedingt der fast unvermeidliche Pneumothorax keine weitere Schädigung des Tieres. Von den verschiedenen Versuchstieren (Fröschen, Tauben, Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen, Hunden) reagiert der Hund am empfindlichsten auf die Herausnahme der Thymus. Da aber beim jungen Hund die Thymus nur in den ersten Lebenswochen weiterwächst und sich vom zweiten Monat ab rasch zurückbildet, benutzte *Basch* junge, noch saugende Hunde zur Thymusentfernung, wobei er stets Tiere des gleichen Wurfes als Kontrollen verwendete. Von 20 zu Versuchen benützten Würfen ist es ihm bei 17 Würfen gelungen, wenigstens ein operiertes und ein Kontrolltier länger als 4 Wochen am Leben zu erhalten. Den größeren Teil seiner Versuchstiere tötete er im zweiten Monat nach der Thymusexstirpation, nur wenige hat er längere Zeit, darunter eines etwa ein halbes Jahr, am Leben erhalten.

Die Veränderungen an den thymuslosen Hunden betrafen in erster Linie das Knochensystem. Die Knochen sind meistens von der zweiten bis dritten Woche nach der Exstirpation in sehr deutlicher Weise weicher

und biegsamer, als die der Kontrolltiere. Die operierten Tiere gehen breitspuriger und ungeschickter, als die Kontrolltiere. Der ganze Hinterleib ist schwächer und fleischloser, die Ober- und Unterschenkel mehr nach auswärts gedreht. Das operierte Tier läuft weniger lebhaft umher, als das Kontrolltier und sitzt meist auf den Hinterbeinen. In späteren Wochen tritt auch eine Ausbiegung der Vorderbeine hinzu. Die Gegend der unteren Radiusepiphysen wird breiter. Das Tier geht auf voller Fußfläche. Die operierten Tiere bleiben auch im Wachstum zurück und zeigen manchmal ein verändertes psychisches Verhalten, geringe Beweglichkeit und geringere Intelligenz. Es zeigte sich ferner im Laufe des ersten und zweiten Lebensmonates ein Zurückbleiben im Körpergewicht.

Zur Prüfung der verringerten Ossifikation hat *Basch* bei den operierten und Kontrolltieren zu gleicher Zeit und unter gleichen Bedingungen Unterschenkelfrakturen erzeugt. Hierbei fiel es auf, daß die Kraft, welche man anwenden mußte, um den Widerstand des Knochens zu bewältigen, beim operierten Tier deutlich kleiner war, als beim Kontrolltier. Schon am fünften bis siebenten Tage nach der Fraktur zeigte sich ein deutlicher Unterschied darin, daß der Callus beim Kontrolltier merklich größer und mehr als spindelförmige Auftreibung des Knochens zu tasten war, während man beim thymuslosen Tier den Callus wesentlich kleiner und mehr ringförmig fühlen konnte. Die Differenz in der Callusbildung blieb viele Wochen lang ausgeprägt. Die Veränderungen an den Knochen konnten auch an Serien von Röntgenaufnahmen festgestellt werden. Beim thymuslosen Tier war die periostale Apposition an der frakturierten Stelle geringer, die Umwandlung der Weichteile zum Knochen nur angedeutet. Die Unterschiede in der Callusbildung fanden sich am schönsten an jungen, noch säugenden Tieren und sie waren in jenen Fällen am deutlichsten ausgeprägt, wo die Fraktur etwa 3—4 Wochen nach der Thymusexstirpation gesetzt wurde. Wird schon nach kürzerer Zeit die Fraktur erzeugt, dann sind die Differenzen wohl angedeutet, aber nicht deutlich ausgeprägt. Die Störungen in der Knochenregeneration markieren sich demnach erst nach Ablauf einer gewissen Zeit. Die Knochenveränderungen betreffen die langen Röhrenknochen, zunächst die Tibia und den Femur, dann auch den Humerus und die Vorderarmknochen, während die Rippen und die Hand- und Fußwurzelknochen im allgemeinen viel weniger beteiligt sind.

Die Untersuchung der anatomischen Präparate der Knochen zeigte gleichfalls ein deutliches Zurückbleiben im Wachstum. Beim thymuslosen Tier war der Knochen kleiner, zarter, die Epiphysenfurchen oft verbreitert und unregelmäßiger verlaufend als beim Kontrolltier. In zwei Fällen waren hochgradige, an die spontane Rachitis des Hundes erinnernde Veränderungen wahrzunehmen. Die mikroskopische Untersuchung der Knochenpräparate zeigte in erster Reihe typische Veränderungen verzögerter Ossifikation. Die Knochenkompakta beim thymuslosen Tier ist schmäler und kalkärmer,

das Mark hat ein mehr spongiöses Gefüge, die Knochenbälkchen sind viel zarter und führen noch viel Knorpelgrundsubstanz. An der Epiphysendiaphysengrenze ist eine größere Menge Knorpelgewebes erhalten als beim Kontrolltier. Der Knorpelüberzug der Epiphyse ist dicker und voluminöser, der ossifizierte knöcherne Anteil geringer. Im ganzen bleibt beim thymuslosen Tier der Röhrenknochen länger im Stadium der Entwicklung, die Verkalkung schreitet nur langsam fort, wodurch ein Zurückbleiben im Wachstum, ferner die weichere Beschaffenheit der Knochen und die geringe Apposition periostaler Knochenschichten an der Fraktur bedingt ist.

Die Gesamtheit der Veränderungen an seinen Versuchstieren nach Ausrottung der Thymus will *Basch* keineswegs als rachitische deuten. Er ist vielmehr geneigt, sie als Störungen in der Entwicklung des Knochensystems, speziell in der Verkalkung des Knochens anzusprechen, die mit dem Ausfall der Thymustätigkeit in ursächlichem Zusammenhang stehen. Wie die Tätigkeit der Thymus nur eine periodisch vorübergehende ist, ebenso sind es auch die durch die Exstirpation ausgelösten Veränderungen des Knochensystems. *Basch* glaubt, daß die mit der Exstirpation der Thymus in Zusammenhang stehende veränderte Ossifikation den Boden für rachitische Veränderungen vorbereiten könne.

Basch hat sich auch bemüht, für die Veränderung der Knochen eine Erklärung aus dem Verhalten des Stoffwechsels ekthymierter Tiere zu gewinnen. Er untersuchte die Ausfuhr der Kalksalze im Harn und fand, daß bei möglichst gleichen Verhältnissen der Kalkzufuhr in einer achttägigen Versuchsperiode die thymuslosen Tiere mehr als das Doppelte an Kalk ausscheiden, als die Kontrolltiere. Längere Zeit nach der Exstirpation verwischen sich dann diese Unterschiede.

Im Gegensatz zu *Basch* fand *Sinnhuber* weder nach Exstirpation der Thymus, noch nach Fütterung mit Thymus ein Ansteigen der Kalkausscheidung im Harn und Kot. *Basch (f)* erklärt die Verschiedenheit der Ergebnisse durch die Verschiedenheit in der Anordnung der Versuche, indem das Kontrolltier *Sinnhuber*s erstens nicht vom selben Wurfe war und zweitens an einer schweren Ernährungsstörung mit auffallend hoher Kalkausscheidung litt.

Basch erwähnt schließlich auch einen Wurf von etwa einigen Wochen alten Hunden, bei welchen die Entwicklung der Knochen sich ganz proportional zur Größe der Thymus verhielt, während Schilddrüse und Hoden keine erheblichen Unterschiede erkennen ließen.

Wenn Reste der Thymus zurückgeblieben waren, war die Differenz in der Callusbildung in den Versuchen von *Basch* weniger ausgeprägt oder fehlte vollständig. In einem solchen Falle sah er eine Hypertrophie des zurückgebliebenen Thymuslappens.

In bezug auf den Einfluß der Thymusexstirpation auf das Nervensystem stellte *Basch (d)* später fest, daß bei jungen Hunden

die am Nervus medianus geprüfte galvanische Erregbarkeit des peripheren Nervensystems nach der Thymusexstirpation eine deutlich nachweisbare Steigerung erfährt. Während bei den Tieren vor der Exstirpation, beziehungsweise bei gleichaltrigen nicht operierten Kontrolltieren die Kathodenschließungszuckung bei 1—2 Milliampère, die Kathodenöffnungszuckung erst bei über 5 Milliampère eintritt, gleiten allmählich die Werte für KÖZ. nach der Thymektomie herab und erreichen in der dritten Woche den niedrigsten Stand von 3—4, selbst 1·5—2 Milliampère, auf welchem sie mehrere Wochen verweilen. In zwei Fällen konnte nach der Thymusexstirpation eine erhöhte Erregbarkeit der motorischen Punkte für die vordere Extremität an der Hirnrinde nachgewiesen werden.

Die nach Ausschaltung der Thymus auftretende elektrische Übererregbarkeit der Nerven war weniger intensiv als jene, welche durch totale Thyreoparathyreoidektomie hervorgerufen wird, dementsprechend geht auch nur eine geringere Anzahl, etwa ein Zehntel der thymektomierten Hunde, an Krämpfen zugrunde.

Lösliche Kalksalze, welche bei direkter Applikation die Erregbarkeit der Hirnrinde normaler Tiere herabsetzen, bewirken nach *Basch* beim thymuslosen Tier subkutan injiziert eine deutliche Verminderung der peripheren Übererregbarkeit und nach wiederholter Zufuhr kann sogar der normale Wert der KÖZ. wieder erreicht werden.

Die Injektion von Thymusextrakten soll bei normalen Tieren steigernd auf die Erregbarkeit der peripheren Nerven wirken, während beim thymuslosen Tier Thymusextrakt, sowie Extrakte aus frischen Nebennieren die galvanische Erregbarkeit eher herabsetzen.

Nach *Basch* steht die Thymusdrüse physiologisch mit einer bestimmten Reaktion des motorischen Apparates gegen den elektrischen Strom in Verbindung. Mit Rücksicht auf die für die erste Lebenszeit geltende Funktion dieses Organes glaubt *Basch*, daß für die Ätiologie der Tetanie im Säuglingsalter nicht allein die Epithelkörperchen, sondern die ganze Gruppe der branchiogenen Organe, vor allem auch die Thymusdrüse als das auf allgemeine Störungen am empfindlichsten reagierende und naheliegendste Organ in Betracht kommen dürften.

Seitdem wir wissen, daß in der Thymus vieler Säugetiere akzessorische Epithelkörperchen enthalten sind *(Pepere)*, dürfte aber die in den Versuchen von *Basch* nachgewiesene latente Tetanie mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Mitentfernung von thymischen Epithelkörperchen zu beziehen und demnach als parathyreoprive zu betrachten sein, die mit dem Funktionsausfall der Thymus in keinerlei Beziehung steht.

Seit den Arbeiten von *Basch* wurden vielfach neue Untersuchungen über die Folgen der Thymusexstirpation veröffentlicht.

Sommer und *Floerken* berichteten in einer kurzen Mitteilung über Thymektomien und Thymustransplantationen an Hunden und Katzen. Die im Alter von 2 Monaten thymektomierten Tiere überlebten 6—7 Monate und waren von Kontrolltieren des gleichen Wurfes durch

Plumpheit, unbeholfenen Gang und Rauhheit des Felles unterschieden. Röntgenbilder der langen Röhrenknochen zeigten, daß die Knochen viel kürzer und plumper sind, als jene der Kontrolltiere, während die Knochen der Tiere, denen eine Thymus implantiert wurde, ein verstärktes Längenwachstum aufwiesen.

Ranzi und *Tandler* demonstrierten thymektomierte Hunde, bei welchen die Exstirpation der Thymus mittels medianer Spaltung des Sternums und zur Vermeidung des Pneumothorax in der *Sauerbruch*schen Unterdruckkammer vorgenommen wurde. $3^1/_2$ Monate nach der Thymusentfernung zeigte das thymektomierte Tier gegenüber dem aus demselben Wurf stammenden Kontrolltier ein geringeres Körpergewicht, auffallend weiche Knochen und einen eigentümlichen breitspurigen Gang, ferner erhalten gebliebene Milchzähne. Eine Vergrößerung der Hoden konnte nicht beobachtet werden.

Thymusimplantationen bei jungen Hunden gaben den Autoren kein eindeutiges Resultat. Die subkutane Injektion eines aus der Thymus von Schafen hergestellten Extraktes, längere Zeit fortgesetzt, bewirkte beim Schafe ein Zurückbleiben im Wachstum und im Körpergewicht. *Ranzi* und *Tandler* geben an, daß Thymusextrakte am enukleierten Froschbulbus eine Pupillenerweiterung hervorrufen.

U. Soli (c, d) fand nach der Thymektomie bei jungen Kaninchen Veränderungen des Knochengerüstes, welche die langen Röhrenknochen der Extremitäten und die Rippen betrafen.

Die Knochen waren kürzer, im Gewichte vermindert und hatten einen erhöhten Kalkgehalt. Die Diaphysen der langen Röhrenknochen waren dünner und leichter zerbrechlich, als jene des Kontrolltieres, der Umfang der Epiphyse vermindert. Die spongiöse Knochensubstanz, welche sich dem Epiphysenknorpel anschließt, war zu einer schmalen Leiste von wenigen Millimetern reduziert. In manchen Fällen war makroskopisch überhaupt keine Grenze sichtbar, sondern es schien das Mark in direkter Berührung mit dem Knorpel zu stehen. Der Knorpelüberzug am Knochen des ekthymierten Tieres war dünner als beim Kontrolltier. Die Kompakta des Knochens erwies sich gegenüber der des Kontrolltieres deutlich verschmälert. Die *Havers*schen Kanälchen waren beim thymuslosen Tiere zahlreicher und erweitert. *Soli* betont *Basch* gegenüber ausdrücklich, daß nach seinen Versuchen das Kaninchen ein gutes Objekt für die Thymusstudien bildet.

Das letzte Jahr brachte wieder neue und zum Teil überaus wichtige Berichte über die Folgen der experimentellen Thymusexstirpation.

An Kaninchen arbeiteten *Lucien* und *Parisot (c, d, i)* und bezeichnen die Entfernung der Thymus nach medianer Spaltung bei dieser Tierart als eine leichte Operation. Ihre Versuchstiere waren alle sehr jung; sie wogen 300—700 *g* und stammten aus zwei Würfen, aus denen auch die Kontrolltiere genommen wurden. Die Tiere überlebten die Operation lange Zeit und zeigten nach $1^1/_2$—2 Monaten einen erheblichen Gewichtsunterschied

gegenüber den Kontrolltieren und, bei übrigens gutem Allgemeinbefinden, beträchtliche Wachstumsstörungen. Die Entwicklung des Skeletts war wesentlich verzögert, und zwar betrafen die Veränderungen in gleicher Weise das Gewicht, wie die allgemeinen Maße der Knochen. Verkrümmungen, Epiphysenauftreibungen, Erweichungen der Knochen waren ebensowenig anzutreffen, wie besondere Veränderungen im Röntgenbilde. Veränderungen an den sonstigen Organen fehlten und alle Knochenalterationen verringerten sich um so mehr, je weiter man sich vom Zeitpunkte der Operation entfernte.

Auch *Perrier* konstatiert bei seinen vier thymektomierten jungen Kaninchen ein Herabgehen des Körpergewichtes etwa $1^1/_2$ Monate nach der Operation, befaßt sich im übrigen hauptsächlich mit den Veränderungen an den innersekretorischen Organen, die wir später noch näher erörtern werden.

Andersen hat 21 junge Kaninchen im Alter von 3 Wochen ekthymiert. Die meisten sind an akzidentellen Krankheiten verloren gegangen, von den überlebenden ist die totale Entfernung der Drüse nur an 3 Tieren gelungen, die 5—9 Monate beobachtet wurden. Die Thymusexstirpation hatte keinen konstanten und deutlichen Einfluß auf die Zunahme des Körpergewichtes, auch die Gewichte der Leber und Nieren, die als Beispiele epithelialer Organe untersucht wurden, zeigten keine Unterschiede. Bei einseitig nephrektomierten Kaninchen übte die Thymektomie keinen Einfluß auf die kompensatorische Hypertrophie der zurückgebliebenen Niere aus.

Über Thymusexstirpationen am Hunde berichtete *Gebele (b)*. Seine Tiere blieben nach der Operation im Ernährungszustande den Kontrolltieren zum Teil gleich, zum Teil wurden sie fett, schwammig, um nach Ablauf von za. 3 Monaten mehr und mehr abzumagern. Die Hunde zeigten breitspurigen Gang, schossen in die Höhe und sahen hochbeinig aus. Die Knochen wurden biegsam. Erst im Stadium der hochgradigen Abmagerung trat Apathie ein und die Tiere gingen zugrunde.

Weitere Versuche an Hunden liegen von *Hart* und *Nordmann* vor, über welche *Nordmann* ausführlich berichtet. Die Experimentatoren verwendeten nur Tiere größeren Schlages und immer ganze Würfe. Die Entfernung der Thymus wurde meist in der 3.—6. Lebenswoche derart ausgeführt, daß nach Anlegung eines einseitigen Pneumothorax die erste bis fünfte Rippe durchtrennt, das Sternum in die Höhe gehoben und das Organ von der Seite her herausgeholt wurde. Bei der Operation ist die intratracheale Insufflation zur Erzeugung von Überdruck in Verwendung gezogen worden. Außer den Erscheinungen, die auf den operativen Eingriff allein zurückzuführen waren (starke Apathie, aufgehobene Freßlust), blieb der Eingriff zunächst effektlos. Nach Verlauf von Wochen und Monaten ließen sich aber regelmäßig Veränderungen nachweisen. Die ekthymierten Tiere bekamen sämtlich nach der Operation ein struppiges Fell und magerten ab. Es traten schwer heilbare Pyodermien auf. Ein Zurückbleiben im

Wachstum war nur in den ersten Lebensmonaten bemerkbar; das Längenwachstum der Knochen wich bei den operierten Tieren von dem der Kontrolltiere nicht ab. Nie wurden Veränderungen an der Epiphysenlinie oder im Aufbau des Knochens gefunden. Die rachitisähnlichen Störungen, über welche *Basch* berichtet, erklären die Autoren als Folgen der Domestikation oder der besonderen Ernährungsverhältnisse. Der allgemeine Ernährungszustand blieb trotz einer enormen Freßlust viel schlechter als bei den Kontrolltieren und keines der operierten Tiere überlebte länger als ein Jahr. Die Tiere gingen an Entkräftung zugrunde und bei der Obduktion war bei allen eine enorme Dilatation des ganzen Herzens, besonders des rechten, ohne gleichzeitige Hypertrophie anzutreffen und wird als Todesursache angesprochen.

Die Versuche von *Klose* und *Vogt* sind sowohl was den Umfang des Versuchsmaterials, als auch die Aufarbeitung desselben betrifft, die bedeutsamsten und gründlichsten. Die Thymektomie wurde an 54 jungen Hunden im Alter zwischen 10 Tagen bis 4 Wochen ausgeführt. Bei der Operation wird der Zugang zur Thymus durch mediane Spaltung des Sternums bis zur 7. Rippe erreicht, wobei ein doppelseitiger Pneumothorax sich nicht leicht vermeiden läßt. Doch soll derselbe nicht zur selben Zeit auf beiden Seiten eintreten. Die Entfernung des Organs zeigt die deutlichsten Effekte, wenn sie am 10. Lebenstage ausgeführt wird. Nach dem 20. Lebenstage wird ein volles Krankheitsbild nicht mehr erzielt. In einer späteren Mitteilung betont *Klose(b)* die Wichtigkeit des Zeitpunktes der Operation für die Folgen noch besonders und bezieht die negativen Versuchsresultate von *Hart* und *Nordmann* auf die allzu späte Operationszeit in den Versuchen dieser Autoren.

Die Folgen der Thymektomie betreffend, unterscheiden *Klose* und *Vogt* drei Stadien: 1. das Latenzstadium, die ersten 2—4 Wochen umfassend, 2. das Stadium adipositatis der folgenden 2—3 Monate und 3. das Stadium kachecticum oder die Kachexia thymopriva mit der Idiotia thymopriva vom 3. bis zum 14 Monate. „Der Tod tritt im Coma thymicum ein, das sich oft längere Zeit ausdehnt. Er tritt nicht unmittelbar im Anschlusse an die Exstirpation auf, sondern leitet sich ein, nachdem das Organ physiologischerweise der minimalsten Rückbildung verfallen ist. Der Thymustod ist ein chronischer, allgemeiner Gewebstod mit vorherrschender Adynamie, im besonderen der Knochen- und Gehirnadynamie.“ Die nähere Erörterung der Folgen der totalen Thymusausrottung auf die einzelnen Organe und Organfunktionen, wie sie von *Klose* und *Vogt* geschildert werden, folgt später.

Zum Schlusse wäre noch zu erwähnen, daß *Matti* (1911) in Bern einen Wurf Hunde demonstriert hat, in dem zwei, am 18. Lebenstage thymektomierte Tiere ein auffälliges Zurückbleiben im Knochenwachstum und im Ernährungszustande zeigten. Diese Tiere sahen unintelligent aus, waren träge und schwer beweglich und ihr Fell auffällig struppig. Sowohl beim Stehen als beim Gehen war eine Schwäche der hinteren Extremitäten

bemerkbar, welche nicht nur auf Knochenerweichung, sondern auch aut deutlicher Myasthenie beruhte. Die Extremitätenknochen waren kurz und plump, zeigten hochgradige Verbiegungen und starke Auftreibungen der Epiphyse. Die verdickten langen Röhrenknochen waren abnorm biegsam, während an den Rippen durch Auftreibungen an der Knorpelknochengrenze ein deutlicher Rosenkranz vorhanden war.[1])

Im Anschluß an die Exstirpationsversuche wäre noch kurz über die anderen Methoden der Ausschaltung der Thymus, beziehungsweise ihrer spezifischen Gewebselemente, zu berichten. Der spezifisch schädigende Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Thymus, vor allem auf bestimmte Gewebselemente derselben, wurde bereits erwähnt. Die diesbezüglichen Untersuchungen erstrecken sich in erster Reihe auf die Feststellung der histologischen Veränderungen des Organs und berücksichtigen nicht weiter die klinischen Ausfallserscheinungen.

Eine andere Methode der unblutigen Ausschaltung wurde mittels Herstellung eines thymotoxischen Serums eingeschlagen. An die ersten Versuche von *Moorhead* schlossen sich weitere von *Weymersch (a)*, dann von *Lucien* und *Parisot (h)* und endlich von *Giliberti* an. Der letztere Autor berichtet, daß das Serum von Kaninchen, welche mit wiederholten Injektionen von Extrakten der Hundethymus vorbehandelt waren, für Hunde spezifisch giftig war, schon bei geringen Dosen leichte Vergiftungserscheinungen hervorrief, die sich mit der Größe der Dosis steigerten. Die Symptome Kraftlosigkeit, Brechversuche, Torpor und nervöse Reizbarkeit wurden bloß von thymotoxischen, nicht von anderen heterogenen Seris hervorgerufen. *Weymersch* sah nach Injektion von thymotoxischem Serum eine weitgehende Atrophie und Sklerosierung der Thymusdrüse, eine abnormale Verteilung der Leukozyten und exzessives Wachstum der Tiere. *Lucien* und *Parisot* vergleichen die von *Weymersch* enthaltenen Befunde mit denen bei Athrepsie, betonen aber ausdrücklich, daß das thymotoxische Serum möglicherweise auch auf andere Gewebe deletär einwirke.

Überblicken wir nochmals die im vorangehenden angeführten zahlreichen Versuche der Thymusexstirpation, so ergibt sich, daß die von *Friedleben* aufgeworfene Frage der Lebenswichtigkeit des Organs nicht einfach mit Ja oder Nein beantwortet werden kann. Es zeigt sich eine bemerkenswerte Differenz nach der Tierart, denn nach den exakten Versuchen von *Hammar* ist es zweifellos, daß beim Frosch die Thymus kein lebenswichtiges Organ darstellt. Bei den Säugetieren ist die Entfernung der Thymus als solche nicht als lebensbedrohender Eingriff anzusehen, wenn auch die Folgen der Exstirpation sich in einer Reihe von schweren Störungen äußern, welche auf eine wichtige Rolle des Organs im Haushalt des Organismus hinweisen.

---

[1]) Die inzwischen erschienene ausführliche Mitteilung von *Matti* konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

Folgen der Thymusexstirpation.

Die Folgen der Thymusexstirpation zeigen sich in erster Linie in bezug auf die Entwicklung und das Wachstum der Tiere. Es wird fast allgemein berichtet, daß die thymektomierten Tiere trotz auffallender Freßgier an Gewicht nicht in der gleichen Weise zunehmen wie die Kontrolltiere. Im Stadium adipositatis nach *Klose* und *Vogt* ist wohl eine dem Kontrolltier parallele (allerdings diese niemals übersteigende) Zunahme des Gewichtes vorhanden, die jedoch nur durch einen starken Fettansatz bedingt ist.

Das Wachstum der Tiere wird fast übereinstimmend als zurückbleibend gegenüber dem Kontrolltiere geschildert. Die Ursache hierfür ist vor allem in Veränderungen der langen Röhrenknochen der Extremitäten zu suchen. Die Störungen in der Entwicklung des Skeletts, auf welche schon *Friedleben* aufmerksam geworden und die dann von *Basch* exakt nachgewiesen und von den meisten späteren Autoren bestätigt wurden, bildet die wichtigste Folge der Thymektomie. Sie manifestiert sich in einer Verminderung der Länge und des Gewichtes der Knochen, in einer auffallenden Weichheit und Biegsamkeit *(Basch)* oder Brüchigkeit *(Klose* und *Vogt)*, in der leichten Brechbarkeit der Knochen mit der Hand und dementsprechend in dem leichten Eintreten von Spontanfrakturen und Infraktionen, namentlich im kachektischen Stadium, in einer mangelhaften Callusbildung infolge verminderter Ossifikation.

Die mangelnde Biegungsfähigkeit der Rippen und des Sternums bedingen eine kahnförmige, beziehungsweise steil eingedrückte Gestalt des unteren Thorax, während das vordere Brustdreieck in die Breite gezogen wird. Die Wirbelsäule, besonders im Halsteile, wurde außerordentlich weich und biegsam gefunden. Am Schädel ist ein mangelhaftes Breitewachstum, Ausbleiben der Nahtverbindungen und Verschmelzungen zwischen den glatten Knochen sowohl untereinander wie mit der Naht zu bemerken. In einigen Fällen fanden sich offene Fontanellen.

Das Skelettsystem bleibt im ganzen Wachstum hypoplastisch und zwerghaft. Dementsprechend ergeben sich schon im Röntgenbilde beträchtliche Abweichungen von der Norm. *Klose* und *Vogt* fanden die Rippen in ihrer ganzen Ausdehnung knorpelig oder es erschienen die auffallend verbreiterten dorsalen Anteile allein in knorpeligem Zustand, oder endlich die Rippen waren knöchern, aber eindrückbar und weich, der Epiphysenknorpel verbreitert. Das Brustbein erschien breiter, wie durch den Zug der Rippen gedehnt. Während beim neugeborenen Hunde die Ossifikationszentren segmentär präformiert und bei normaler Entwicklung zur Zeit der Tötung zu einer einheitlichen Knochenanlage verschmolzen sind, findet man beim thymektomierten Tiere noch den vollkommenen Knorpelzustand des Processus ensiformis, eine mangelhafte Synostose des Corpus sterni und eine unvollkommene Verschmelzung der Knochenkerne des Manubrium sterni.

Die Konturierung der Knochenkompakta ist im Radiogramm eine unscharfe, unregelmäßige. Die Knorpelüberzüge der Gelenkenden sind insbesondere an den zystisch degenerierten Knochen verdickt. An anderen Knochen nimmt man radiologisch eine Verbreiterung der Epiphysenfugen wahr; an manchen ist der Epiphysenknorpel im Röntgenbild überhaupt nicht zu erkennen. Dieser Befund läßt auf eine Verzögerung der Ossifikation schließen.

Anatomisch zeigen die Knochen der thymuslosen Tiere auf dem Querschnitte eine dünne poröse Corticalis und einen mit Fettmark gefüllten Markraum. Das ganze Gefüge der Knochenbälkchen ist lockerer und weicher, an Stelle der Epiphysenscheibe des Trochanter und des Wadenbeines findet sich eine, die Hälfte einnehmende Knorpelwucherung, die knorpelig gebliebene Apophyse. Der Epiphysenknorpel ist an verschiedenen Stellen ungleich breit, hellbläulich durchscheinend, während jener der normalen Knochen mehr dunkelblau ist. Die Diaphyse ist in extremsten Fällen brüchig wie morsches Holz. Die Knochen sind leicht zerbrechlich. An den Stellen der Spontanfrakturen finden sich regelmäßig zuweilen haselnußgroße, rundliche oder längliche Zysten. Bei schwacher Vergrößerung sieht man eine Unzahl kleiner Zysten. Es liegt also eine Osteoporose der langen Röhrenknochen vor. Neben der Hypoplasie in der Länge der Knochen liegt auch eine Verdickung der Diaphyse vor. Die Knochen erhalten dadurch den Ausdruck der Plumpheit.

Im mikroskopischen Bilde des Knochens bestehen im wesentlichen nur quantitative Differenzen gegenüber den Kontrollpräparaten. Der Epiphysenknorpel ist im Durchschnitt großblasig aber gleichmäßig; er ist arm an Zwischensubstanz. Die Reihenbildung der Knorpelzellen ist weniger scharf ausgesprochen. Der Knorpel ist in seiner ganzen Dicke gewuchert und enthält kleine Zysten. Der Typus der Ossifikation ist ebenso wie in der Norm enchondral und periostal, doch sind die in den Knochen hineinwachsenden Markräume weiter und weniger tief eindringend. Die Verkalkungszone der Knorpelgrundsubstanz ist schmäler. Die Osteoblasten sind schwächer, weniger zahlreich, im Profil spindelförmiger als bei den Kontrolltieren. Die mitten im Mark aufgestellten Knochenbälkchen sind dünner, feiner und kürzer, die Markräume sind weiter gegen das Zentrum zu vergrößert und bilden ein lockeres, weitmaschiges Balkenwerk. Die Riesenzellen und Megakaryozyten sind kleiner und spärlicher als bei den Kontrollhunden. Der periostale Knochen zeigt im allgemeinen einen verringerten Osteoblastenbesatz und eine Verminderung der osteoiden Säume. In den Knochenbälkchen sind Gitterfiguren nachzuweisen. Das histologische Bild entspricht dem einer Atrophie des Knochens. *Klose* und *Vogt* sind der Meinung, daß diese Veränderungen den Ausdruck eines spezifischen thymektogenen Knochenleidens bilden. Die Grundlage desselben ist ein Mangel an ungelöstem Kalk, der im Knochensystem der thymektomierten Tiere um mehr als die Hälfte vermindert ist. Betrifft der Kalkmangel noch im Wachstum begriffene Knochen, so tritt Rachitis, abnorme Biegsamkeit ein. Betrifft

er einen fertigen Knochen, so resultiert Osteomalazie und schließlich Osteoporose, abnorme Brüchigkeit. Man kann auch in einem und demselben Knochen eine ungleiche Mischung beider Prozesse antreffen. Beide Folgen bilden chemisch-biologisch nur verschiedene Entwicklungsphasen. In der einen dominiert ein verminderter Anbau, in der anderen ein vermehrter Abbau.

In Übereinstimmung mit *Basch* konstatieren auch *Klose* und *Vogt*, daß nach Thymusexstirpation Frakturen dauernd beweglich bleiben, Knochenwunden nicht durch kalkhaltigen Knochencallus zur normalen Heilung gelangen.

Die Knochenveränderungen seiner thymektomierten Tiere schildert *Matti* folgendermaßen: Es zeigte sich, daß die Epiphysenlinien hochgradig verbreitert, unregelmäßig und nach der Diaphysenseite hin von einer breiten Zone osteoiden Gewebes begrenzt sind. An vielen Stellen fehlt die regelmäßige Anordnung der Knorpelzellensäulen, Markssprossen dringen irregulär in den Epiphysenknorpel. Die Corticalis der Diaphysen ist locker, spongiös, auf das Doppelte der Norm verdickt. Das Knochenmark zeigt vermehrten Blutreichtum und die Charaktere des Fasermarkes. Der Kalkgehalt der Knochen ist stark herabgesetzt.

Hart und *Nordmann* gelangten allerdings zu ganz abweichenden Resultaten. Diese Experimentatoren konnten nicht ein einziges Mal mikroskopisch Knochenveränderungen an ihren thymektomierten Tieren finden und glauben, daß die von anderen beobachteten Befunde an den Knochen auf Stallfütterung zurückzuführen seien. Ihre eigenen Versuchstiere ließen sie vom Tag der Operation an im Sommer und Winter frei umherlaufen und gaben ihnen gemischte Kost. Wie bereits erwähnt, erklärt *Klose* die negativen Ergebnisse von *Nordmann* durch die zu einem zu späten Zeitpunkte ausgeführte Operation.

Über die Alterationen des Stoffwechsels, welche den Veränderungen der Knochen zugrunde liegen, sind die Meinungen widersprechend. Während *Bracci*, *Lucien* und *Parisot*, *Klose* und *Vogt* eine Verminderung des Kalkgehaltes der Knochen bei thymektomierten Tieren finden und *Basch* eine vermehrte Ausscheidung von Kalk als Ursache hierfür annimmt, lehnt *Sinhuber* auf Grund seiner Untersuchungen jeden Einfluß sowohl der Thymusausschaltung als auch der Thymusfütterung auf den Kalkstoffwechsel ab. Einen interessanten Beitrag zu dieser Frage liefern die Untersuchungen von *U. Soli(e)* über den Kalkstoffwechsel bei ekthymierten Hühnern. Er findet, daß solche Tiere Eier legen, die kalkarme Schalen besitzen, oder der Kalkschale gänzlich ermangeln. Diese Veränderung tritt nie plötzlich ein, sondern innerhalb einer Periode, die zwischen 10—20 Tagen wechselt. Sie ist vorübergehend; nach einiger Zeit schwindet sie allmählich gänzlich, so daß die Tiere wieder anfangen Eier mit normalen Schalen zu legen. Andere Eingriffe, sowie partielle Thymektomie hatten auf die Schalenbildung keinen Einfluß. Nach *Soli* ist diese auffallende Veränderung des Kalkstoffwechsels wahrscheinlich bedingt durch eine verringerte Resorption von Kalk durch den Darm und eine verringerte Ausnützung der zirku-

lierenden Kalksalze der verschiedenen Gewebe nach der Thymusausschaltung.

Auch in den Versuchen von *Klose* und *Vogt* zeigen sich nach der vollkommenen Exstirpation der Thymus beim Hunde erhebliche chemische Veränderungen im Knochensystem. Die Kalklager sind nach Thymektomie erheblich kleiner, als bei den Kontrolltieren, die Knochen sind kürzer und die kürzeren Knochen enthalten in den gleichen Raumteilen erheblich geringere Mengen von Kalk.

Im Anschluß an diese Befunde erörtert *Liesegang* den allgemeinen Chemismus der Erscheinungen bei der Thymektomie und wirft zunächst die Frage auf, wovon die Armut an ungelösten Kalksalzen bei den thymektomierten Tieren abhängig ist. Kalkarmut kann bedingt sein durch mangelnden Anbau oder vermehrten Abbau. Häufig ist beides zugleich festzustellen, sogar am gleichen Knochen an verschiedenen Teilen. Beim noch unverkalkten Knochen ist zweifellos nur mangelnder Anbau vorhanden. Der mangelnde Anbau, d. h. die verminderte Fällung der Kalksalze, wird durch den Mangel an dem wesentlichsten Fällungsmittel im tierischen Organismus, den Alkalien, hervorgerufen. Über den Chemismus des Knochenabbaus war die Anschauung herrschend, daß hierfür Säurewirkungen verantwortlich zu machen sind. Den von *M. Levy* dagegen vorgebrachten Einwand, daß bei Behandlung eines Gemisches von phosphorsaurem und kohlensaurem Kalk mit einer Säure der letztere rascher aufgelöst werden müsse, daher das Resultat der Säurewirkung auf den Knochen eine Verarmung an kohlensaurem Kalk sein müsse, widerlegt *Liesegang* durch den experimentell gestützten Hinweis, daß das gallertige Bett, in dem die Kalksalze liegen, die Wirkung der Säure so reguliert, daß sich der kohlensaure Kalk nicht rascher löst, als der phosphorsaure. Mit Rücksicht hierauf ist er der Ansicht, daß die Armut an den ungelösten Kalksalzen beim thymektomierten Tiere mit einer gesteigerten Säurewirkung in Beziehung zu bringen ist. Tritt diese Wirkung frühzeitig ein, so wird sie natürlich weniger in einem vermehrten Abbau, als in einem verminderten Anbau sich äußern. Bei älteren Tieren und an frühzeitig verkalkten Knochenteilen werden dagegen die Abbauerscheinungen überwiegen. Die Funktion der Thymus im Stoffwechsel könnte darin bestehen, daß sie die Bildung von Säuren im Organismus zu verhindern oder einen Überschuß an Säuren zu neutralisieren oder zu maskieren vermag. Beim Suchen nach der Art der Säure, welche infolge der Thymektomie zu verstärkter Wirksamkeit kommen könnte, muß besonders der außergewöhnlich große Gehalt der Thymus an gewissen organischen Phosphorverbindungen, den Nucleinen auffallen. Vielleicht ist die Thymus beim Embryo oder jungen Tiere das hauptsächliche Organ der Nucleinsynthese; dann würde ihre Entfernung Anlaß dazu sein, daß Bausteine der Nucleine, also vielleicht Nucleinsäure, oder selbst die anorganische Phosphorsäure, nicht auf diese Weise unschädlich gemacht würde; diese Säure könnte dann am Knochen oder in anderen Geweben die Symptome der Säurevergiftung

hervorrufen. Auch die Bildung der Phosphorsäure beim Zerfall von organischen Phosphorverbindungen ist gerade während der Wachstumszeit besonders groß. Die hierdurch drohende Säureintoxikation kann die Thymusdrüse durch die Nucleinsynthese beseitigen. Nach dieser Auffassung hätte die Thymus eine entgiftende Funktion, die aber an das Organ selbst gebunden ist, denn der Ausfall der Thymus kann durch Fütterung mit Thymusextrakt nicht korrigiert werden. Diese Darlegungen von *Liesegang* über den allgemeinen Chemismus der Erscheinungen bei der Thymektomie werden allerdings von dem Autor selbst nur als Arbeitshypothese hingestellt.

Von den sonstigen Veränderungen im Organismus der thymuslosen Tiere werden von manchen Autoren Veränderungen der Blutbeschaffenheit erwähnt. So berichten *Tarulli* und *Lo Monaco*, sowie *Carbone* über Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, die ersteren Autoren außerdem über Leukozytose und vorübergehende Eosinophilie, während *Noël Paton* und *Goddall* bei ihren thymektomierten Meerschweinchen keine Veränderung der Zahl der roten Blutkörperchen, aber eine Verminderung der Leukozytenzahl auf die Hälfte konstatieren konnten. Die von *I. H. Schulz* Monate hindurch ausgeführten Blutuntersuchungen an den thymektomierten Hunden von *Klose* und *Vogt* ergaben keine Veränderungen im Blutbild, nur während des kachektischen Stadiums war eine Verminderung der Erythrozyten und der Hämoglobinwerte, jedoch ohne Verschiebung der Zahl der einzelnen Leukozytenformen, nachzuweisen. Nach *Scholaw* soll nach Exstirpation der Thymus eine Vermehrung der roten Blutkörperchen eintreten.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die Veränderungen im Gebiete des Nervensystems, die von *Klose* und *Vogt* eingehend studiert worden sind. In bezug auf die Motilität hat schon *Basch* auf die verminderte Lebhaftigkeit in den Bewegungen und *Tarulli* und *Lo Monaco* auf die Muskelschwäche ihrer thymuslosen Tiere hingewiesen. Nach *Klose* und *Vogt* bestehen die Änderungen im motorischen Verhalten der Tiere aus einem Träg- und Plumpwerden der Bewegungen — infantiler Bewegungscharakter — infolge der Verblödung der Tiere. Weiters stellen sich Ermüdungserscheinungen und leichte Paresen und endlich koordinatorische Störungen ein. Die Sensibilität bleibt lange Zeit intakt, später stumpft sie ab und es gehen die Schmerzempfindungen verloren. Auch die Sinnesfunktionen nehmen an Sicherheit recht erheblich ab, am auffallendsten beim Geruchssinn. Die Hautreflexe sind erst erhöht, später herabgesetzt, die Sehnenreflexe schon während des Latenzstadiums erhöht, werden dann später noch lebhafter, in manchen Fällen zeigen sie schließlich ein Absinken. In gleicher Weise wie *Basch* fanden auch sie eine Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit, welche vor allem in einem Herabgehen der Werte für KÖZ., in geringer Weise auch für AÖZ. besteht. Während *Basch* wiederholt Krampfanfälle bald von tonischem, bald von klonischem Charakter bei seinen Versuchstieren beobachten konnte, haben *Klose* und *Vogt* solche

nie gesehen. Nach diesen Autoren wird das Krankheitsbild der thymektomierten Tiere sehr wesentlich in allen Zügen durch eine schwere psychische Veränderung bestimmt. Schon im Latenzstadium ist ein Mangel an Munterkeit, Stumpferwerden sowie der Mangel eines Entwicklungsfortschrittes auffallend. In dieser Zeit lernen die Tiere ihre Umgebung kennen und erlernen gewisse zeitliche Reaktionen, später aber verlernen sie jede Unterscheidungsfähigkeit, orientieren sich falsch in Zeit und Raum, werden völlig unreinlich, haben keinen Hunger und kein Sättigungsgefühl. In zwei Fällen konnte man Neigung zur Selbstverstümmelung beobachten. Die Gesamtheit dieser Erscheinungen entspricht einer schweren Verblödung, Idiotia thymopriva.

Die eingehenden histologischen Untersuchungen des Nervensystems der thymuslosen Tiere ergeben an den peripheren Nerven nur geringe neurotische Veränderungen, im Rückenmark in der Eintrittszone der hinteren und vorderen Wurzel einen geringen Zerfall der Markscheiden, also leichte degenerative Veränderungen. Die Veränderungen der grauen Substanz des Gehirnes und zum Teil auch des Rückenmarkes sind charakterisiert durch Erscheinungen der Aufquellung und Verflüssigung. Die Ganglienzellen sind vielfach gequollen, vergrößert, heller gefärbt, mit verwaschenem Protoplasma und Kernveränderungen, welche einen beginnenden Zerfall anzeigen. Die Glia zeigt vielfach eine starke Vermehrung der protoplasmatischen Substanz und der Kerne, keine Faservermehrung. Überall im Gewebe und besonders in den Gefäßscheiden sind Abbau- und Gerinnungsprodukte zu sehen. Stellenweise sind perivaskuläre Infiltrate vorhanden. Für einen Zustand vermehrter Flüssigkeit im Gehirn spricht auch, daß das frische Gehirn einen ödematösen, feuchten und stark gequollenen Eindruck macht, im Vergleich zum Schädelinhalt größer erscheint als das normale Hundegehirn. Auffallend ist die außerordentlich geringe Liquormenge. Die Quellung des Hirngewebes wird von *Klose* und *Vogt* als eine unmittelbare Folge der Säurevergiftung betrachtet.

Von sonstigen Organveränderungen nach der Thymusentfernung wird von *Klose* und *Vogt* die auffallende Vergrößerung der Milz und des Pankreas besonders hervorgehoben. Die Milz zeigt im Stadium adipositatis außerordentlich viel Follikel, ferner viele Riesenzellen, und zwar in der Pulpa, selten in einem Follikel. Im Stadium kachecticum fehlten die Follikel, die Riesenzellen waren spärlicher, dagegen bestand Karyorhexis. Im Endstadium sieht man Blutfärbungen, die auf einen massenhaften Untergang roter Blutzellen hindeuten. Die Hypertrophie der Milz betrachten die Autoren als eine vikariierende für die ausgefallene Thymus.

Von den endokrinen Organen zeigt die Schilddrüse nach der Thymusexstirpation nach *Béclard,* sowie *Klose* und *Vogt* eine durch Gewichts- und Massenzunahme des Gewebes sich manifestierende Hyperplasie, während andere Autoren jeden Einfluß der Thymusentfernung auf die Schilddrüse leugnen.

An den Nebennieren und der Hypophyse sind keine Veränderungen wahrzunehmen. Die an der Hypophyse thymusloser Tiere von *Soli* gefundenen Veränderungen werden von dem Autor selbst als sekundäre, den Veränderungen der Keimdrüsen untergeordnete betrachtet.

Den wesentlichsten Einfluß übt die Thymektomie auf die Keimdrüsen aus. *Noël Paton (b, d)* konnte in einer Serie von Versuchen an Meerschweinchen feststellen, daß die Thymektomie, wenn sie vor erreichter Geschlechtsreife ausgeführt wurde, zu einem rapiden Wachstum der Hoden führt, während bei geschlechtsreifen Tieren, wo die Thymus bereits ihre Altersinvolution beginnt, ihre Entfernung das Gewicht der Testikel nicht mehr beeinflußt. Bei weiblichen Meerschweinchen konnte *Paton* nach der Thymusentfernung keine frühzeitige Geschlechtsreife nachweisen, nachdem diese Tiere erst in einem Alter geschlechtsreif werden, in dem sich die Thymus bereits zurückbildet. Im Gegensatz hierzu stehen die Befunde von *U. Soli (a, b).* Dieser Autor beobachtete bei thymuslosen Hähnen eine Verminderung des Hodengewichtes gegenüber den Kontrolltieren. Die an Gewicht zurückgebliebenen Hoden der thymuslosen Tiere zeigten mikroskopisch das völlige Fehlen der beginnenden Spermatogenese. Dagegen war die interstitielle Hodendrüse viel mächtiger entwickelt als bei den Kontrolltieren. Er konnte seine Befunde auch an Kaninchen und Meerschweinchen bestätigen und ist der Meinung, daß die von *Paton* beobachtete Gewichtszunahme der Hoden keine spezifische und mit Wahrscheinlichkeit nur auf den Umstand zurückzuführen sei, daß seine Tiere im Frühjahre, zur Zeit der Brunst, operiert wurden. *Soli* konnte auch bei weiblichen Tieren, insbesondere Kaninchen, eine Behinderung der Entwicklung der Eierstöcke nachweisen. Die Befunde von *Soli* sind dann von *Lucien* und *Parisot (i)* bestätigt worden. Die letzteren Autoren fanden bei männlichen Hunden eine starke Vermehrung der interstitiellen Drüse und ein Fehlen der Spermatogenese, bei weiblichen eine außerordentlich geringe Menge von Follikelzellen in den Ovarien. *Klose* und *Vogt* hingegen berichten in Übereinstimmung mit *Paton* über eine Gewichtszunahme und histologisch nachweisbare einfache Hyperplasie der Keimdrüsen nach der Thymektomie.

Soweit aus den bisherigen, zum Teil einander widersprechenden Ergebnissen, welche die Exstirpationsversuche über die Folgen der Thymusausschaltung lieferten, Schlüsse auf die funktionelle Bedeutung gezogen werden können, kann die Thymusdrüse als ein Organ betrachtet werden, das während der Periode seiner fortschreitenden Entwicklung etwa bis zur Zeit der Pubertät, durch die Abgabe eines inneren Sekretes in die Blutbahn, den Körperhaushalt des wachsenden Organismus, insbesondere das Wachstum der Knochen, die Ossifikation des Skeletts, die Entwicklung der Keimdrüsen, sowie die Funktion des zentralen und peripheren Nervensystems in bestimmter Weise beeinflußt. Es liegen auch einzelne Angaben darüber vor, daß die Thymus bei Infektionen und Intoxikationen eine gewisse Schutzwirkung dem Organismus verleiht.

Beziehungen der Thymusdrüse zu anderen endokrinen Organen.

Zur Feststellung des funktionellen Konnexes zwischen der Thymus und anderen Organen dienten auch Untersuchungen der Thymusgröße und -Struktur nach Ausschaltung, beziehungsweise experimentell erzeugter Überfunktion anderer Organe.

Die ersten diesbezüglichen Angaben betrafen den Einfluß der Entfernung der Schilddrüse auf die Thymus. Schon bei der Besprechung der Folgen der Thyreoidektomie wurde erwähnt, daß eine Reihe von Autoren *(Cadéac* und *Guinard, Gley)* bei schilddrüsenlosen Tieren vergrößerte Thymen angetroffen haben. Auch meine thyreopriven Zwerghunde zeigten bis ins 2.—3. Lebensjahr eine auffällig große Thymus. Von anderen Forschern *(F. Hofmeister, Blumreich* und *Jacobi, Mac Lennan, Jeandelize, Lucien* und *Parisot)* wird demgegenüber angegeben, daß das Thymusgewicht nach Schilddrüsenausfall niedriger sei, als bei den Kontrolltieren und daß, insbesondere wenn die Tiere an der Kachexia thyreopriva zugrunde gehen, eine ausgesprochene Thymusatrophie angetroffen wird. In letzter Zeit beschreiben *Pigache* und *Worms (a)* nach der Thyreoparathyreoidektomie eine Vergrößerung des Thymusmarkes auf Kosten der Thymusrinde und eine auffallende Hyperämie des Organs. Die Blutgefäße der Thymus zeigen sich von Lymphozyten ausgedehnt. Diese Zellen sind im Auswandern begriffen, um zur Desaggregation des Parenchyms beizutragen. Aus ihnen sollen sich mononukleäre und epitheloide Zellen entwickeln. Sie können sich mit Kernchen beladen oder vakuolisiert werden. Durch die Vakuolisierung epitheloider Zellen entstehen größere Lücken, welche dem Thymusläppchen schließlich den Charakter eines retikulierten Gewebes mit großen Maschen verleiht. Diese involutiven Thymusveränderungen, von welchen *Boccia* in seinen Versuchen offenbar wegen der kürzeren Versuchsdauer nichts antreffen konnte, können allerdings nicht ohneweiters als Folgen der Schilddrüsenausschaltung angesehen werden. Es müßte zunächst die gleichzeitige akzidentelle Involution infolge chronischer Unterernährung näher berücksichtigt werden.

Die Schilddrüsenfütterung, eine Hyperthyreoidisation, soll nach den Angaben von *Utterström* und *Hoskins* eine exzitatorische Wirkung auf die Thymus ausüben. *Utterström* fand bei seinen, Wochen bis Monate hindurch mit Schilddrüsensubstanz gefütterten Kaninchen in einer Anzahl von Fällen trotz der beträchtlichen Abnahme des Körpergewichtes, Schwinden des Körperfettes und einer auffälligen Reduktion des Volumens, sowie einer Degeneration der Muskulatur Parenchymwerte der Thymus, die den normalen Mittelwerten nahestehen oder sie sogar übertreffen. In anderen Fällen trat eine, an die Hungerinvolution erinnernde Thymusverkleinerung ein, nur zeigten sich die einzelligen *Hassal*schen Körperchen resistenter der Schilddrüsenfütterung als dem Hunger gegenüber. Das verschiedene Verhalten im Zustande der Thymus der Versuchstiere erklärt er durch die Annahme zweier in entgegengesetzter Richtung wirkender Faktoren: der

eine, indirekt wirkende, thymusdepressorische, ergibt sich aus der allgemeinen Ernährungsstörung; der andere, thymusexzitatorische, ist eine direkte und spezifische Einwirkung der Hyperthyreoidisation. Je nachdem der eine oder andere dieser Faktoren vorherrschend wird, was von der Konstitution des Tieres und der verschiedenen Anordnung des Experimentes, vor allem von der Größe der Schilddrüsendosis abhängt, fallen die Fütterungsversuche in bezug auf die Thymus verschieden aus.

In den Versuchen von *Gebele(a)*, der seine Tiere mit Hammelschilddrüse in großen Dosen fütterte, ging das Thymusgewicht analog dem Körpergewicht zurück. Besonders interessant ist die Versuchsanordnung von *Hoskins(a)*, da hier eine Beeinflussung der Thymus intrauterin durch Schilddrüsenfütterung des Muttertieres unternommen wurde. Von 28 auf diese Weise behandelten graviden Meerschweinchen wurden insgesamt 21 Abkömmlinge erhalten. Die Organgewichte dieser Tiere wurden bestimmt und mit denen von 20 normalen neugeborenen Meerschweinchen verglichen. Während Nebenniere, Ovarien und Schilddrüse eine Gewichtserniedrigung zeigten, war die Thymus vergrößert. Ihr Gewicht betrug durchschnittlich 0·41% des Körpergewichtes bei den Versuchstieren, gegenüber 0·26% bei den normalen Tieren. Die Hypertrophie der Thymus betraf hauptsächlich oder ausschließlich die Rinde. Die Mitosen waren auffallend vermehrt gegenüber der Norm und vorzugsweise in der Rinde lokalisiert. Die *Hassal*schen Körperchen zeigten keinen Unterschied. *Hoskins* betrachtet die Thymusvergrößerung als eine direkte Stimulierung durch das Thyreoideahormon und verweist auf die Analogie seiner Befunde mit der Thymushypertrophie bei der *Basedow*schen Krankheit.

Nach Entfernung der Nebennieren soll nach *Boinet, Calogero, Auld, Pende* gleichfalls konstant eine Vergrößerung des Thymusgewichtes eintreten. *Auld(d)* fand bei vier einseitig der Nebenniere beraubten Tieren Hypertrophie der Thymus, histologisch exzessiven Blutreichtum des Markes und Verbreiterung der Alveolen. *Amberg* beschrieb nach tödlichen Adrenalinvergiftungen Hyperämie und Hämorrhagien in der Thymus. Nach den von *Hammar* mitgeteilten Befunden von *Wastenson* soll nach Injektion des Extraktes der Rinde und des Markes der Nebenniere eine Verkleinerung der Thymus eintreten. Die Rindenextraktinjektionen sollen eine wohlcharakterisierte Thymusinvolution mit Rarefizierung der Lymphozyten und eigentümlich degenerativer Anschwellung der Retikulumzellen zur Folge haben.

Der Einfluß der Keimdrüsen auf die Thymus ist wohl der bedeutungsvollste und am besten studierte. *Calzolari* zeigte bereits 1898, daß beim Kaninchen nach Entfernung der Keimdrüsen eine bedeutende Gewichtszunahme der Thymus eintritt und das Organ bei kastrierten Tieren deutlich weniger degeneriert erscheint, als bei gleichaltrigen normalen. *Henderson* konnte dann bei einer großen Anzahl von Rindern feststellen, daß die frühzeitige Kastration ein andauerndes Wachstum und eine verzögerte Atrophie der Thymus zur Folge hat. Bei Stieren wird die normale

Atrophie der Thymus, welche in der Zeit der Pubertät beginnt, wesentlich beschleunigt, wenn die Tiere zu Zuchtzwecken benützt werden, ebenso bei Kühen, die mehrere Monate gravid sind. *Goodall* sah beim Meerschweinchen nach Kastration eine bedeutende Vergrößerung der Thymus, die histologisch eine Vermehrung des lymphoiden Gewebes und Verzögerung der Altersinvolution aufwies. *Soli* fand das Thymusgewicht der Kapaune viel größer als jenes der Hähne; während beim Hahn pro Kilo Körpergewicht das Thymusgewicht 0·6 *g* beträgt, ist es beim Kapaun 1·16 *g*. Derselbe Autor konnte auch bei männlichen und weiblichen Kaninchen eine außerordentliche Differenz in der Thymusgröße kastrierter und normaler Tiere konstatieren. Das Thymusgewicht der kastrierten Tiere betrug bis zum Dreifachen des normalen Gewichtes. Er betrachtet diese Zunahme des Gewichtes nicht wie die früheren Autoren als ein Zeichen der Verzögerung der normalen Involution, sondern als eine wahre Hypertrophie der Thymus. In gleicher Weise deutet *Squadrini* seine bereits früher erwähnten Versuche an Rindern.

Die Thymusvergrößerung der Kastration erwähnen auch *Hammar, Tandler* und *Gross* (bei frühkastrierten Rehböcken, Ziegen und Hunden, sowie an menschlichen Kastraten und Eunuchoiden), *Marrassini* (bei Hähnen).

Die genauesten Untersuchungen über das Verhalten der Thymus nach der Exstirpation der Geschlechtsdrüsen sind von *Gellin* unter *Hammar*s Leitung ausgeführt worden. Er gelangt zu folgenden Schlüssen: Die Kastration vor der Pubertät hat, wenn die Tiere nach dem Eintritt des normalen Geschlechtsreifealters untersucht werden, nicht nur Vergrößerung des Thymuskörpers, sondern auch supranormalen Parenchymwert zur Folge. Vor allem ist der Lymphozytenbestand des Organs größer als normal, und dies kommt in einem supranormalen Rindenwert zum Ausdruck; die Anzahl der *Hassal*schen Körper ist sowohl in dem Organ in seiner Gesamtheit, als auch pro Kubikmillimeter gerechnet wahrscheinlich subnormal, jedenfalls nicht vermehrt. Qualitative Veränderungen innerhalb des Thymusparenchyms haben sich nicht nachweisen lassen. Die Kastration vor der Pubertät hat bei den Tieren, die vor dem Zeitpunkte des normalen Eintritts dieser letzteren zur Untersuchung gelangten, keine Veränderungen in der Thymusdrüse hervorgerufen. Auch das Verhalten des Körpergewichtes und des Fettgewebes zeigt bei diesen Tieren keine Beeinflussung durch den Eingriff. Die Kastration, ausgeführt nach dem Eintritt der vollen Geschlechtsreife, kann auf die Thymus in derselben Weise einwirken, wie die präpuberale Kastration. Die Parenchymmenge kann dabei Werte aufweisen, die höher liegen, als die normalen Durchschnittswerte für das Alter, in welchem die Kastration ausgeführt wurde. Der supranormale Parenchymwert bei einem kastrierten Tier, das nach dem Zeitpunkte des normalen Eintritts der Geschlechtsreife untersucht wird, läßt sich demnach nicht lediglich als Persistenz des Parenchyms charakterisieren. Das Verhältnis zwischen der Ausfuhr von Lymphozyten aus dem Organ und der Regeneration innerhalb desselben ist durch den Eingriff

ein anderes geworden, als es dem betreffenden Alter normalerweise entspricht. Der Prozeß kann, von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, eher als eine Reviviszenz bezeichnet werden; eine Hypertrophie progredienten Charakters ist er dagegen nicht. Nachdem das neue Verhältnis rasch genug erreicht worden ist, scheint mit zunehmendem Alter der Tiere eine Reduktion des Thymusparenchyms auch hier einzutreten; die Altersinvolution erscheint verlangsamt, aber nicht vollständig aufgehoben. Dieser Umstand macht es wahrscheinlich, daß der Einfluß der Geschlechtsdrüsen, wenn auch vielleicht der kräftigst wirkende, doch nicht der einzige Faktor bei der Hervorrufung der normalen Altersinvolution der Thymusdrüse ist. Durch Röntgenbestrahlung der Hoden läßt sich der Eintritt der Spermatogenese in einen späteren Zeitpunkt als den normalen verlegen. Eine entsprechende Verschiebung des Eintritts der Altersinvolution der Thymus scheint dann gleichfalls stattzufinden.

Am Schlusse wäre noch zu erwähnen, daß auch Versuche vorliegen, in welchen die Thymus und gleichzeitig einzelne andere innersekretorische Organe exstirpiert worden sind. Irgendwelche Aufklärungen ergaben diese kombinierten Exstirpationen nicht. Nur in bezug auf den funktionellen Konnex zwischen Thymus und Milz schließen *Klose* und *Vogt* aus ihren Versuchen, daß diese beiden Organe funktionell vikariierend für einander eintreten können.

Wirkung der Thymusextrakte.

Nachdem *Oliver* und *Schäfer* bei ihren Studien über die wässerigen Extrakte verschiedener Drüsen mit der Injektion von Thymusextrakt negative Ergebnisse erhielten, war *Švehla (a)* der Erste, der die Wirkung der intravenösen Injektion wässeriger Extrakte der Thymus des Menschen und der verschiedenen Tiere (Schwein, Rind, Hund) bei Hunden einem näheren Studium unterzog. Er fand, daß Extrakte, aus der frisch zerriebenen Drüse sowie aus einem Pulver der bei 50° getrockneten Drüse bereitet, intravenös injiziert, eine Senkung des Blutdruckes und eine Akzeleration des Herzschlages hervorrufen.

Der Druckabfall ist der Ausdruck einer Schwächung beziehungsweise Lähmung der Vasokonstriktoren, während die Beschleunigung der Herzaktion durch den direkten Einfluß der Substanz auf den Herzmuskel und nicht auf die beschleunigenden Nerven des Herzens bedingt ist. Die nach größeren Dosen zuweilen eintretende Respirationslähmung und der Herzstillstand sind nur sekundäre Folgen der peripheren Vasomotorenlähmung.

Weiterhin zeigte *Švehla (b)*, daß die Thymus des menschlichen Embryo jenen spezifisch wirksamen Stoff noch nicht enthält, der sich in der Thymus erst nach der Geburt bildet. Seine Wirksamkeit wird anscheinend mit dem zunehmenden Alter des Kindes stärker, und noch im 40. Lebensjahre behält die menschliche Thymus ihre spezifische Wirkung.

Der druckdepressorische Effekt und die Toxizität des Thymusextraktes konnten bei der Nachprüfung mehrfach bestätigt werden *(Basch, Livon, Vincent* und *Sheen)*, doch wurde von *Vincent* und *Sheen* ausdrücklich bemerkt, daß ähnlich wirkende Depressorsubstanzen auch aus vielen anderen Geweben extrahiert werden können.

R. Popper erbrachte dann den Beweis, daß die nach intravenöser Injektion homologer Thymusextrakte eintretende, tiefe Blutdrucksenkung, sowie der unter allgemeinen Erstickungskrämpfen einsetzende Herzstillstand nicht auf einer spezifischen Giftwirkung der Thymusextrakte auf die Zirkulationsorgane beruhen, sondern auf die allgemeine Eigenschaft von Gewebsextrakten, intravaskuläre Gerinnungen und auf diesem Wege Zirkulationsstörungen zu erzeugen, zurückzuführen sind. *Popper* fand bei den durch Thymusextrakte getöteten Kaninchen ausgebreitete Gerinnungen im Gefäßsystem und im Herzen, bei Hunden, die sich gewöhnlich nach der Extraktinjektion erholten, war die Thrombenbildung nur auf einzelne Gefäße beschränkt. Nach Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes mittels Blutegelextrakt bleibt die toxische Wirkung der Thymusextrakte vollkommen aus und die Blutdrucksenkung ist erst bei Verwendung sehr großer Dosen in geringem Ausmaße nachweisbar. Nachdem die Thymusextrakte auch nach dem Kochen wirksam bleiben, dürften sie nicht ein Ferment als wirksames Agens enthalten, sondern nur die Bildung eines koagulierenden Fermentes anregen.

C. Schwarz und *Lederer* konnten die in den Thymus- sowie Milz- und Lymphdrüsenextrakten vorfindbare thermostabile, alkohollösliche, blutdruckerniedrigende Substanz mit dem Cholin identifizieren.

Trotzdem durch diese Feststellungen die Wahrscheinlichkeit, daß man es bei der Wirkung von Thymusextrakten auf den Kreislauf und den Blutdruck mit spezifischen Wirkungen zu tun habe, stark erschüttert wurde, sind die Studien über die physiologischen Wirkungen der Thymusextrakte bis in die neueste Zeit fortgesetzt worden.

Parisot (c) berichtete über die drucksenkende Wirkung des Extraktes der Kinderthymus und versuchte durch gleichzeitige Injektion von Nebennierenextrakt die Drucksenkung auszugleichen. In späteren Versuchen untersuchte er gemeinschaftlich mit *Lucien (b)* vergleichend die Wirkung der Extrakte normaler Thymusdrüsen und solcher von athreptischen Kindern und betont, daß die Athreptikerthymus keine Veränderungen in der Zirkulation bewirkt. Indem *Lucien* und *Parisot* annehmen, daß die Athreptikerthymus frei von Lymphozyten ist und bloß aus *Hassal*schen Körperchen besteht, sind sie der Ansicht, daß die blutdrucksenkende Wirkung an die Lymphozyten gebunden ist. Lymphdrüsenextrakte zeigen denselben Effekt.

Neuestens beschreibt auch *Sokoloff* die druckerniedrigende und pulsverlangsamende Wirkung der intravenösen Injektion von Thymusextrakt. *Farini* und *Vidoni* berichten gleichfalls über die drucksenkende Wirkung der Thymusextrakte, doch fanden sie bei der künstlichen Durch-

strömung der hinteren Extremitäten mit thymusextrakthaltigem Blute keine Gefäßerweiterung, sondern nur eine Vasokonstriktion von kurzer Dauer.

Bemerkenswerte Angaben über eine vasokonstriktorisch wirkende Substanz in der Thymus macht *Popielski (e)*. Nach seinen Ermittlungen ist in den Extrakten vieler Organe, insbesondere des Verdauungskanals, des Gehirns und Pankreas, sowie im Pepton Witte, eine blutdrucksenkende Substanz, das Vasodilatin, enthalten. Unter gewissen Bedingungen, vor allem bei der Zersetzung des Vasodilatins, findet er in den Organextrakten auch ein Vasohypertensin. Bei der intravenösen Injektion eines mit Wasser und Salzsäure bereiteten Thymusextraktes, sah er schon nach kleinen Quantitäten eine erhebliche Blutdrucksteigerung mit anfänglicher Beschleunigung und dann, in der Periode des gesteigerten Blutdruckes, mit Verlangsamung der Herzschläge. Durch das langsame Ansteigen des Druckes, durch die längere Dauer des Maximums des Druckanstieges und den langsamen Abfall ergab sich ein deutlicher Unterschied gegenüber dem durch Adrenalin erzeugten Druckanstieg. Der veraschte und in Wasser gelöste Thymusextrakt wirkt nicht drucksteigernd, es handelte sich also nicht um eine anorganische Substanz. Den Mechanismus der Drucksteigerung betreffend, zeigte es sich, daß diese auch nach Durchschneidung des Rückenmarkes unterhalb der Oblongata und nach Durchschneidung der Nervi splanchnici eintrat, daher peripher ausgelöst war. Bei gleichzeitiger Einführung von Vasodilatin und dieser blutdruckerhöhenden Substanz tritt anfangs nur eine Blutdruckerniedrigung ein. Der Druck steigt aber, wenn die Substanz in größerer Menge injiziert wird. Nachträglich injiziertes Vasodilatin bewirkt ein sofortiges Absinken des durch den Thymusextrakt gesteigerten Blutdruckes. Auch hier ist ein Unterschied dem Adrenalin gegenüber bemerkbar, welches trotz Anwesenheit von Vasodilatin immer eine Blutdrucksteigerung bewirkt.

Eine Bestätigung dieser Angaben von *Popielski* steht zur Zeit noch aus. Doch wäre darauf hinzuweisen, daß meines Erachtens die Wirkungen der Thymusextrakte auf den Zirkulationsapparat mit dem Gehalte dieses Organs an Cholin in Zusammenhang stehen dürften. Die Cholinfrage wird später noch ausführlicher zu erörtern sein.

In gewissem Zusammenhange mit der Kreislaufwirkung steht auch die Frage nach der allgemeinen Toxizität der Thymusextrakte. Während die intravenöse Injektion, insbesondere größerer Mengen, rasch zum Tode führt, lauten die Berichte über die Wirkung nach der subkutanen und intraperitonealen Injektion widersprechend. Vollständig negative Ergebnisse erhielt *Wolfram*. Er injizierte Hunden, Kaninchen, Mäusen und Fröschen Thymusextrakt, ohne jemals etwas Pathologisches an den Tieren beobachten zu können. Nach *Hart (b)* wird durch die intraperitoneale Injektion einer steril verriebenen Kalbsthymus das Befinden vom Meerschweinchen nicht gestört. Nach intraperitonealer Injektion einer steril verriebenen persistierenden Menschenthymus zeigten Meerschweinchen eine Parese

der Hinterextremitäten, „die Herzaktion war gegen die Norm bedeutend beschleunigt, die Tiere saßen vorn steil auf, wie in Herzangst, im Sitzen wurden sie von einem plötzlichen, in wenigen Augenblicken eintretenden Tod erreicht". Bei der Sektion konnte ein normaler Befund an allen Organen erhoben werden, nur die Nebennieren erwiesen sich stark hyperämisch und zeigten einige Hämorrhagien.

Nach *Cesa-Bianchi* zeigen Extrakte der lymphatischen Organe und der Thymus eine auffällige Toxizität. Thymusextrakt mit 0·85%iger NaCl-Lösung bereitet, ist schon in der Dosis von 0·7 cm^3 für Kaninchen letal. Nach wenigen Sekunden bekommen die Tiere Krämpfe, die von allgemeiner Paralyse und dem Tode gefolgt sind. Die Sektion ergibt eine bedeutende Hyperämie der Eingeweide, in vielen Fällen blutige Exsudate im Peritoneum. Beim augenblicklichen Tod finden sich Blutkoagula in der großen Vene und im rechten Herzen; trat der Tod erst nach 2—3 Minuten ein, dann fehlen dieselben, so daß man die tödliche Wirkung des Extraktes nicht ausschließlich seiner gerinnungsbeschleunigenden Aktion zuschreiben kann. Bei durch Blutegelextrakt aufgehobener Gerinnung ist die Toxizität nicht vermindert.

Von sonstigen Wirkungen der Thymusextrakte wäre anzuführen, daß nach *Gouin* und *Andouard* die subkutane Injektion von glyzeriniertem Thymusextrakt eine Verstärkung der Nierentätigkeit hervorruft. Je größer die injizierte Dosis, um so reichlicher ist die Harnsekretion.

Ott und *Scott (b, d)* berichten über eine auffällige galaktogoge Wirkung des Thymusextraktes; sie sahen nach der Injektion von Extrakten der Thymus (ebenso wie des Corpus luteum und der Glandula pinealis) an Ziegen schon nach 5 Minuten eine Steigerung der Milchsekretion auf das Vierfache. Nach *Basch (d)* folgt auf die subkutane Injektion von Thymusextrakt nach 1—2 Tagen ein langsames Zunehmen der galvanischen Erregbarkeit, die erst allmählich wieder schwindet. Wiederholte Injektionen wirken in dieser Richtung nachhaltiger. Bei thymuslosen Tieren wirkt Thymussaft herabsetzend auf die galvanische Erregbarkeit. *Basch* fand bei einem, durch längere Zeit mit Thymusextrakt injizierten Hunde bei der Sektion eine im Verhältnis zum Kontrolltiere auffallend kleine Thymus.

In analoger Weise wie mit Schilddrüsensaft wurde auch mit Thymusextrakten versucht, das Bild der Hyperthymisation bei Tieren hervorzurufen. Zu diesem Behufe sind Thymusextrakte längere Zeit hindurch auf dem Wege der subkutanen Injektion oder der Verfütterung der Thymussubstanz dem Organismus einverleibt worden. Im allgemeinen sind die erzielten Ergebnisse recht spärlich. *Hammar (h)* sah nach intraperitonealer und subkutaner Injektion von Extrakten sowohl artgleicher, wie artfremder Thymusdrüsen keine Veränderung im Allgemeinzustande der Tiere. *Ranzi* und *Tandler* injizierten einem 6 Wochen alten Schafe ein aus Schafsthymen hergestelltes Extrakt von *Parke, Davis & Co.;* das Tier erhielt im Laufe eines Monates 5 *g* Thymusextrakt, etwa 25 *g* frischer Thymus entsprechend, und blieb im Körpergewicht sowie im Wachstum zurück.

Charrin und *Ostrowski* beobachteten bei Hunden, denen 3—4 Monate hindurch täglich 3—4 *g* Thymusextrakt subkutan injiziert wurden, Knochendifformitäten. *Charrin* sah nach der Verfütterung von Thymus bei Hunden auch Rippenerweichung, während *Gebele* bei einem jungen Boxhunde, der mit Thymus gefüttert wurde, normales kräftiges Wachstum, bei einer jungen unterentwickelten Katze ein zusehendes Verelenden des Tieres beobachten konnte. Nach Fütterung mit Thymus soll nach *Blondel,* sowie *Tarulli* und *Curatulo* Azoturie und Phosphaturie auftreten. *Minkowski* hat nach Fütterung mit Kalbsthymus beim Hunde eine bis dahin unbekannte stickstoffhaltige Säure aus dem Harne dargestellt, die ihrer Konstitution nach als Imidopseudoharnsäure aufzufassen ist.

Klose und *Vogt* versuchten auch die Hyperthymisation bei thymuslosen Tieren. Sie fütterten zwei thymektomierte Hunde mit pulverisierter Thymussubstanz in ansteigenden Dosen, zwei weiteren Tieren injizierten sie subkutan frisch gewonnenen Thymuspreßsaft in einer Menge von 10 *g*, allmählich bis 20 *g* ansteigend. Einem Hunde wurde dieser Preßsaft intravenös einverleibt. Nach der Verfütterung der Thymussubstanz beobachteten sie Durchfälle und oft Zustände anfallsweiser Herzschwäche. Nach subkutaner und intravenöser Einverleibung traten schwere toxische Erscheinungen auf. Die Tiere lagen wie komatös da, fieberten und hatten Muskelzuckungen. Die Experimentatoren kommen zum Schlusse, daß die Verabreichung von Thymuspräparaten an thymektomierten Hunden die Thymusausfallserscheinungen bis zum höchsten Grade steigere.

Die Implantation der Thymusdrüse ist bei Tieren nach zwei Richtungen hin ausgeführt worden. Einerseits zur Bekämpfung der nach Thymusexstirpation auftretenden Ausfallserscheinungen. In dieser Richtung blieben die Versuche von *Basch* völlig erfolglos. *Klose* und *Vogt* heben zwar hervor, daß die homoioplastische Thymusimplantation die am wenigsten gefährliche Art der Thymuszufuhr bei thymuslosen Tieren darstelle, doch betonen sie, daß die überpflanzten Thymen dem Untergange verfallen.

Andererseits ist auf dem Wege der Implantation auch eine Hyperthymisation der Tiere versucht worden. Während *Ranzi* und *Tandler* keine eindeutigen Resultate erhielten, berichten *Sommer* und *Floerken,* daß die Knochen der Tiere, denen eine Thymus implantiert wurde, ein verstärktes Längenwachstum aufweisen. Nach *Gebele* schädigt die Thymusimplantation in die Bauchwand die Tiere nicht. Nur vorübergehend tritt in einzelnen Fällen eine Abmagerung in den ersten Wochen nach der Operation ein. Die Thymus heilte in seinen Versuchen glatt ein, atrophierte mit der Zeit und wurde langsam resorbiert.

Am ausführlichsten berichten *Hart* und *Nordmann* über die Folgen der Hyperthymisation. Sie nähten die exstirpierte Thymusdrüse in die Bauchdecken, in das Netz oder in die Milz von gesunden Hunden des gleichen Wurfes ein. Sämtliche Tiere zeigten in den nächsten Wochen eine erhebliche, aber allmählich wieder verschwindende Störung des Allgemeinbefindens, verminderte Freßlust, Abmagerung, Trägheit und ein struppiges

Fell. Alle diese Symptome gingen aber später zurück, die Tiere blieben am Leben, zeigten normale Geschlechtstätigkeit und keinerlei Organveränderungen. *Nordmann* betrachtet die initialen Störungen als Intoxikationssymptome, welche durch Resorption des eingepflanzten Organes hervorgerufen werden.

Die histologische Untersuchung der implantierten Thymusdrüse zeigt tatsächlich, daß das Organ sehr bald der Degeneration anheimfällt und resorbiert wird *(Scalone)*. Nach *Dustin (c)*, der Thymustransplantationen an Amphibien ausgeführt hat, unterliegen im überpflanzten Organ die kleinen Thymuszellen zunächst der Entartung, indem sie sehr bald pyknotisch werden. An den Gefäßwänden ist eine Proliferation und die Produktion epitheloider Elemente aus den perivaskulären Zellen anzutreffen.

Wenn wir die vorangehend mitgeteilten Versuche der Hyperthymisation zusammenfassend beurteilen, so kann aus denselben, wenn überhaupt, nur der eine Schluß gezogen werden, daß die experimentelle Hyperthymisation, bisher wenigstens, einen Aufschluß über die Pathogenese des Thymustodes beim Menschen nicht geliefert hat.

Pathologie der Thymus.[1]

Mors thymica und Status thymico-lymphaticus.

In der Pathologie der Thymus nimmt die Frage nach dem sog. Thymustod und die damit verknüpfte Lehre vom Status thymicus den ersten Platz ein. Die alten Ärzte bezeichneten seit *Kopp* (1830) den Laryngospasmus der Kinder als Asthma thymicum und erblickten die Ursache plötzlicher Todesfälle im laryngospastischen Anfall in Veränderungen der Thymus. Durch die sorgfältigen Untersuchungen von *Friedleben* ist zwar der Nachweis erbracht worden, daß die Thymus „weder in ihrem normalen, noch in ihrem hypertrophischen Zustand den Laryngospasmus zu erzeugen vermag, daß es kein Asthma thymicum gibt“, und diese Auffassung fand auch zunächst fast allgemeine Zustimmung. Doch der Befund einer Vergrößerung der Thymus, einer Thymushyperplasie, konnte bei plötzlichen Todesfällen sehr häufig erhoben werden und die Kasuistik des Thymustodes hat bis in die neueste Zeit hinein eine nicht unbeträchtliche Bereicherung erfahren. Allerdings muß, wie schon früher auseinandergesetzt wurde, berücksichtigt werden, daß die Diagnose einer Thymusvergrößerung in einem gegebenen Falle keineswegs leicht ist, und daß eine solche streng genommen nur durch die Bestimmung des Gewichtes der Thymus und ihres Parenchyms unter genügender Berücksichtigung der Normalgewichte und des Verlaufes der normalen Involution festgestellt werden kann. Wie *Hammar* hervorhebt, erfüllen nur wenige Fälle der Literatur diese Kautelen.

[1]) Eine ausführliche Zusammenstellung der pathologischen Anatomie der Thymus liefert *Wiesel* in seinem Sammelreferate: Pathologie des Thymus. L. O. 15. Jg. 1912.

Auf Grund des Obduktionsbefundes einer vergrößerten Thymus beim plötzlichen Tode im Kindesalter gewann die ältere Lehre, der zufolge die Ursache plötzlich auftretender Respirationsstörungen und des Todes unter Erstickungserscheinungen im Kindesalter mechanisch durch Druck der vergrößerten Thymus auf die Luftwege, vielleicht auch auf das Herz, die großen Blutgefäße sowie auf die Nerven bedingt sei, neuerdings wieder Anhänger. Aus der Fülle der einschlägigen Fälle von Mors thymica bleibt bei Anlegung eines strengeren kritischen Maßstabes nur eine geringe Minderzahl übrig, bei welcher die Möglichkeit zugegeben werden muß, daß ein mechanischer Thymustod durch Kompression der Trachea und vielleicht auch der Gefäße und Nerven vorliegen könnte. Als unmittelbare Todesursache könnte die Erstickung betrachtet werden. Doch muß noch berücksichtigt werden, daß erfahrene pathologische Anatomen und gerichtliche Mediziner *(Richter, v. Sury, Kolisko)* mit Nachdruck darauf hinweisen, daß die sog. typischen Erstickungszeichen eine ausschlaggebende Bedeutung nicht besitzen, und daß häufig in einer akuten kapillären Bronchitis, sowie in schweren Darmerkrankungen eine hinreichende Erklärung des plötzlichen Todes im Kindesalter gefunden werden kann.

Für die mechanische Ursache von Erstickungsanfällen im Kindesalter werden neben den Obduktionsbefunden auch die Erfahrungen der Chirurgen angeführt, welche nach operativer, partieller oder totaler Entfernung der Thymus über Besserung der Dyspnoe berichteten. Der ersten, im Jahre 1896 von *Rehn* ausgeführten Thymusresektion zur Bekämpfung der Trachealstenose folgten zahlreiche Mitteilungen über analoge Operationen. Die Erfolge lauteten allerdings später nicht mehr so günstig, wie dies anfangs der Fall war. Überdies muß auch bei den Besserungen nach der Operation in Betracht gezogen werden, daß es sich hierbei nicht allein um die Entfernung eines mechanischen Hindernisses, sondern eines durch seinen Chemismus für den Organismus bedeutungsvollen Organes handeln könnte.

Ist die mechanische Theorie schon zur Erklärung aller Fälle von sog. Thymustod der Kinder nicht hinreichend, so versagt sie vollkommen bei plötzlichen Todesfällen erwachsener Individuen. Solche plötzliche Todesfälle anscheinend gesunder erwachsener Menschen erfolgen zuweilen nach geringen Veranlassungen (nach einem Bad, nach körperlicher Anstrengung, psychischen Erregungen); am häufigsten wurden sie während der Chloroformnarkose, insbesondere bei Beginn derselben beobachtet.

A. Paltauf (a), der schon gegenüber dem mechanischen Thymustode der Kinder einen völlig ablehnenden Standpunkt einnahm, betonte als ursächliches Moment für die plötzlichen Todesfälle Erwachsener das Bestehen einer besonderen Konstitutionsanomalie, auf welche bereits *Rokitansky* in seinem Lehrbuch (1861) hingewiesen hat und definierte dieselbe mit folgenden Worten:

„Blässe der Haut, wohlentwickelter Panniculus adiposus, Hyperplasie der verschiedenen Teile des lymphatischen Apparates, der Lymphdrüsen

des Halses, der Axilla, des Mesenteriums; die Follikel des Nasenrachenraumes, der Darmwandungen, des Zungengrundes und der Milz stark vergrößert, die Thymus über mittelgroß. Diese Befunde führen uns dahin, einen allgemeinen krankhaften Zustand des Körpers anzunehmen, der durch die Bezeichnung lymphatische Konstitution am ehesten gekennzeichnet wird. Die hyperplastische und abnorm lang erhaltene Thymusdrüse ist nicht die Ursache des Todes, sondern nur ein Teilsymptom jener allgemeinen Ernährungsstörung, die des weiteren durch die Vergrößerung der Lymphdrüsen, Tonsillen usw. charakterisiert wird.“

Diese *Paltauf*sche Lehre vom Status lymphaticus wurde alsbald von verschiedenen Seiten auch zur Erklärung plötzlicher Todesfälle der Kinder herangezogen. Während aber die Diagnose des Status thymicolymphaticus bei kleinen Kindern schon mit Rücksicht darauf, daß die lymphatischen Organe des Kindes auf verschiedene Reize mit hyperplastischen Veränderungen reagieren, auf große Schwierigkeiten stößt *(Kolisko)*, ist diese Konstitutionsanomalie bei Erwachsenen dank den eingehenden Studien der letzten Zeit hinreichend gut charakterisiert. *Bartel (b)* faßt den Status thymico-lymphaticus als ein Teilsymptom einer mehr oder minder allgemeinen hypoplastischen Konstitution auf, während *Tandler (b)* die Schwierigkeit hervorhebt, die Grenzen zwischen Status thymico-lymphaticus, hypoplastischen Individuen und den von ihm beschriebenen eunuchoiden Typus zu ziehen.

Es handelt sich hiebei um Individuen, welche in ihrem Exterieur als besondere Kennzeichen dieser Konstitutionsanomalien eine, häufig das Mittelmaß für das Alter und Geschlecht übertreffende Körperlänge, also Hochwuchs mit langen Armen und Beinen und relativ kurzem Stamm, gut entwickeltes Fettpolster, im allgemeinen mangelhafte, häufig hetero-sexuelle Behaarung aufweisen. Am Skelett ist die schon röntgenologisch nachweisbare Persistenz der Epiphysenfugen auffallend.

Von den inneren Organen zeigen vor allem die lymphatischen Apparate, die Lymphdrüsen und die lymphatischen Schleimhauteinlagerungen (Tonsillen, Lymphfollikel der Zunge, des Magens und Darms) ausgesprochene Schwellung und Hyperplasie. In manchen Fällen findet man den lymphatischen Apparat durchaus nicht vergrößert und es ist in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß sich aus dem Verhalten der lymphatischen Apparate ein prinzipieller Unterschied zwischen Status thymico-lymphaticus und Status thymicus ergibt. *Bartel* und *Stein* haben das histologische Verhalten der Lymphdrüsen genau studiert und stellen als Charakteristikum der ersten Wachstumsperiode bei bestehendem Status lymphaticus ein Ausbleiben der Lymphbahn- und Markstrangentwicklung in den Vordergrund, während in der zweiten Wachstumsperiode die histologischen Bilder den Gedanken einer Atrophie des spezifischen Parenchyms der Lymphdrüsen nahelegen. Diese Autoren halten den Prozeß an den Lymphdrüsen für die Folge einer Entwicklungsstörung, die in erster Reihe im Stützgerüst hervortritt und mit Bildungsanomalien

an anderen Stellen des Organismus parallel geht. Nach *Bartel* wären nur jene Fälle von Status lymphaticus als konstitutionell bedingte anzusehen, bei denen die Lymphdrüsen Neigung zu fibroplastischen Veränderungen zeigen oder die Fibrose schon deutlich ausgebildet ist. Alle jene Fälle, wie z. B. chronische Infektionen, vor allem die Tuberkulose, bei denen die Lymphdrüsen als Anzeichen der in ihnen sich abspielenden Immunisierungsvorgänge hyperplastische Wucherungen zeigen, wären als erworbener Lymphatismus auszuscheiden, besonders dann, wenn an anderen Organen keine Zeichen von Hypoplasie gefunden werden.

Was insbesondere das Verhalten der Thymus betrifft, so wird diese bei ausgeprägtem Status thymico-lymphaticus größer gefunden, als es dem zugehörigen Alter entspricht. Die klinische Diagnose einer Thymusvergrößerung durch Perkussion oder Röntgendurchleuchtung ist allerdings bisher nicht mit der genügenden Sicherheit zu stellen. Anatomisch wird die Thymus nach Größe und Gewicht auf Grund der *Hammar*schen Postulate zu beurteilen sein. Nach *Wiesel* finden sich die größten und schwersten Thymen bei reinem Status thymicus, während sie beim Status thymico-lymphaticus gewöhnlich kleiner sind und bei reinem Status lymphaticus der Erwachsenen normale Größen, ja sogar subnormale Werte angetroffen werden können. Aus dem histologischen Bilde wird im allgemeinen der Schluß abgeleitet, daß die Vergrößerung des Organs auf einen besonderen Reichtum an Lymphozyten zurückzuführen sei, wobei auch eine Vermehrung der epithelialen Elemente vorkommen kann. *Hedinger (d)* betont bei seinen Fällen das Vorhandensein einer starken Hyperämie und ausgedehnter Hämorrhagien, sonst aber normaler Verhältnisse. Nach *Pappenheim* ist beim Status thymico-lymphaticus eine extensive Destruktion der kleinen Thymuszellen anzutreffen, während die übrigen histologischen Veränderungen bloß Zeichen einer frühzeitigen Involution darstellen. *Warthin* konnte histologisch bloß eine einfache Hyperplasie aller Gewebsbestandteile der Thymus nachweisen.

Wiesel betont, daß bei der histologischen Untersuchung vor allem darauf zu achten wäre, ob es sich bei der Hyperplasie um ein Überwiegen der Lymphozyten oder der epithelialen Elemente gegenüber der Norm handelt. Nach seinen Befunden tritt beim reinen Status thymicus die Hyperplasie der epithelialen Elemente stark in den Vordergrund, die *Hassal*schen Körperchen sind außerordentlich zahlreich, ebenso die übrigen epithelialen Elemente, und das ganze Organ zeigt einen intensiveren epithelialen Aufbau als sonst. Infolgedessen ist auch in erster Linie das Mark hyperplastisch, während die Rinde eher verkleinert erscheint. In den Fällen von Status thymico-lymphaticus ist das Bild ein wesentlich anderes. Hier kann eine gemischte Hyperplasie, also mit Beteiligung sowohl der Thymuslymphozyten als auch des Retikulums festgestellt werden, in den *Hassal*schen Körperchen fehlen die Degenerationserscheinungen, die Lymphozyten lassen eine lebhafte mitotische Vermehrung erkennen. Ähnliche Befunde kann man beim Morbus Addisonii und auch beim Morbus Basedowii

erheben. Während die Thymus bei der *Addison*schen Krankheit sich dem Baue nach eher dem Organ bei reinem Status lymphaticus nähert, ist die Basedowthymus ziemlich gleichmäßig sowohl in ihren epithelialen, als auch lymphatischen Elementen hyperplastisch.

Die Thymus bei reinem Status lymphaticus sowohl der Kinder wie der Erwachsenen kann sich nach *Wiesel* völlig dem Alter entsprechend verhalten, ohne sich an der Hyperplasie der Lymphdrüsen zu beteiligen. In manchen Fällen, vor allem bei Kindern, findet man ein Überwiegen der hyperplastischen Lymphozytenwucherung gegenüber der Hyperplasie der epithelialen Elemente. Auf das hyperplastische Stadium folgt ein atrophisches mit Wucherungsvorgängen von seiten des Stützgewebes, ebenso wie in den Lymphdrüsen.

Besonders bedeutungsvoll ist der Befund einer auffallenden Kleinheit des Herzens und einer durch abnorme Dehnungen bedingten Trübung des Endokards, einer abnormen Enge der Aorta und der peripheren Gefäße, histologisch eine auffallende Armut des Gefäßrohres an Muskelzellen *(v. Wiesner)*. Bemerkenswert ist das Zusammentreffen von Status thymicus mit Hirnhypertrophie *(Anton) (a)*.

Von den innersekretorischen Organen wird die Schilddrüse beim Status lymphaticus sehr häufig vergrößert und kolloid entartet angetroffen. Auf die sog. Thymuspersistenz beim Morbus Basedowii und die ungünstige prognostische Bedeutung derselben bei der Strumaoperation wurde bereits hingewiesen.

Auf Veränderungen der Nebennieren beim plötzlichen Tod im Status thymico-lymphaticus hat *Wiesel (i)* zuerst hingewiesen. Er fand eine Hypoplasie der Nebenniere, die in erster Linie den chromaffinen Abschnitt dieses Organes betraf, aber auch an dem außerhalb der Nebenniere liegenden Abschnitt des Adrenalsystems anzutreffen war. Der Befund von *Wiesel* ist von verschiedenen Seiten bestätigt worden *(Hedinger, Hart, Bartel, Goldzicher, Pappenheimer, Rössle)*. *Warthin* fand unter 40 Fällen von Status thymico-lymphaticus das chromaffine System in 12 Fällen hypoplastisch. *Hedinger (c)* hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei reinem Status thymicus das chromaffine System sich makro- und mikroskopisch völlig normal verhält, ja sogar übermäßig gut entwickelt ist und zieht daraus den Schluß, daß Status thymicus und Status lymphaticus nicht dieselben Zustände darstellen. *Hedinger* konnte an einem großen Material die Kombination von Morbus Addisonii mit Status lymphaticus nachweisen. Unter 15 Fällen waren 7 mit sehr stark ausgesprochenem, 5 mit geringgradigem und 3 mit unsicher ausgesprochenem Status lymphaticus zu verzeichnen.

Aus allen in der letzten Zeit mitgeteilten Sektionsbefunden geht übereinstimmend hervor, daß die *Addison*sche Krankheit, und zwar hauptsächlich die primären, nicht durch Nebennierentuberkulose bedingten Formen geradezu gesetzmäßig mit einem Status thymico-lymphaticus, beziehungsweise Status lymphaticus vergesellschaftet sind, während andererseits der reine Status thymicus mit einer Hyperplasie der Nebennieren,

insbesondere mit einer Hypertrophie des epithelialen Nebennierenabschnittes, des Interrenalsystems *(Wiesel)* zusammentrifft. Die Wechselbeziehungen zwischen den Nebennierensystemen und der Thymus weisen darauf hin, daß den Nebennieren, vor allem dem Adrenalsystem für die Klinik des Status thymico-lymphaticus und für die Erklärung des Thymustodes eine weittragende Bedeutung zukommt.

Zum Gesamtbilde des Status thymico-lymphaticus und der verwandten Konstitutionsanomalien gehört auch die Hypoplasie des Genitales. Mangelhafte Crines, enge Vagina mit infantilem Uterus und meist übermäßig großen, glatten Ovarien, Menstruations- und häufig Graviditätsanomalien beim Weibe, mangelhafte Crines und Kleinheit der äußeren Geschlechtsteile beim Manne. Bei der histologischen Untersuchung der weiblichen Keimdrüse bei Anomalien der Konstitution fanden *Bartel* und *Herrmann,* daß die Vergrößerung der Ovarien in erster Linie auf eine Zunahme des Bindegewebes, insbesondere der Rindenschicht zu beziehen ist. Die Rinde ist meist zellarm, kernarm und streckenweise geradezu schwielig. Die Zahl der Primordialfollikel ist anscheinend vermindert. Die Gefäße am Hilus verdickt, ihre Wand oft hyalin entartet. Diese Rindenverhältnisse dürften mit eine Ursache dafür sein, daß die Follikel nicht bersten. Sie finden sich größtenteils im Untergang, das Ei geht zugrunde, der Inhalt wird resorbiert. Corpora lutea sind sehr selten, um so häufiger aber Narben.

Kyrle (d) fand bei Konstitutionsanomalien in den Hoden jugendlicher Individuen einen auffallenden Reichtum an Zwischengewebe, während die Hodenkanälchen unentwickelt waren, was durch die Enge ihres Lumens und durch den Mangel einer entsprechenden Epitheldifferenzierung zum Ausdruck kommt. Analoge Befunde konnte *Tandler (b)* an den Hoden und Ovarien von Individuen des eunuchoiden Typus erheben. An den Keimdrüsen ist somit bei den Konstitutionsanomalien eine mit Bindegewebsinduration einhergehende Schädigung des spezifischen Parenchyms wahrzunehmen, wie ja im allgemeinen die Neigung zur Bindegewebshyperplasie ein wichtiges histologisches Kennzeichen des konstitutionell bedingten Status thymico-lymphaticus bildet.

Die pathologische Bedeutung dieser Konstitutionsanomalie zeigt sich zunächst in der größeren Empfindlichkeit solcher Individuen gegenüber Schädigungen aller Art. In diesem Körperzustande haben schon die älteren Ärzte eine Anlage oder Disposition zu gewissen Infektionskrankheiten, insbesondere zur Tuberkulose erblickt. Auch neue Untersucher *(Kundrat, Ort, Bartel)* äußern sich in ähnlichem Sinne. Die größere Vulnerabilität dieser Individuen gelangt schon darin zum Ausdruck, daß die größere Hälfte der Hypoplastischen in einer frühen Altersperiode (14.—25. Lebensjahr) zumeist an Infektionskrankheiten, namentlich an Tuberkulose, weiters an Nephritis, Eklampsie, Diabetes zugrunde geht oder häufig durch Selbstmord ihrem Leben ein Ende macht. In einer 122 Fälle umfassenden Statistik über Selbstmörder konnte *Bartel (d)* in 36% der Fälle Status thy-

mico-lymphaticus, in 26% der Fälle Status lymphaticus und in 20% Teilsymptome eines Lymphatismus nachweisen.

Das klinisch wichtigste Symptom des Status thymico-lymphaticus ist die von *Eppinger* und *Hess (d)* zuerst hervorgehobene Vagotonie, das Bestehen eines funktionell erhöhten Vagustonus und einer gesteigerten Empfindlichkeit gegen Reize, welche das autonome Nervensystem betreffen, während zugleich sympathischen Reizen gegenüber eine relative Unempfindlichkeit besteht. Diagnostische Merkmale dieses Zustandes ergeben sich einerseits aus den Reizerscheinungen im Gebiete des autonomen Nervensystems und andererseits aus dem Verhalten der Hypoplastiker gegenüber dem sympathischen Reizgift, Adrenalin und gegenüber dem Reizgift für das autonome System, dem Pilokarpin.

Was nun die Bedeutung der Konstitutionsanomalien des Status thymico-lymphaticus beim Thymustod anbelangt, so hat *A. Paltauf* als Todesursache Herzstillstand als Folge einer abnormen neuropathischen Veranlagung des Nervensystems, besonders der die Herzfunktion erregenden Bahnen angenommen.

Auf Grund seiner Versuche über die Wirkung von Thymusextrakten auf das Herz und die Gefäße bezog *Švehla* die Mors thymica der Kinder auf die Wirkung der aus der hyperplastischen Thymus in vermehrter Menge in den Kreislauf gelangenden Substanz, auf eine Hyperthymisation. Diese Ansicht erscheint aber durch den Nachweis, daß die Wirkung der Thymusextrakte auf die Zirkulationsorgane keine spezifische ist, ihrer wichtigsten Stütze beraubt.

Auf Grund seiner Befunde am chromaffinen System meinte dann *Wiesel (m)*, daß bei den Individuen mit Status thymico-lymphaticus wegen der mangelhaften Lieferung des blutdrucksteigernden, das Herz und die Gefäße tonisierenden Sekretes des chromaffinen Systems, schon geringe Noxen zu einer Gefäßlähmung und zum Herzstillstand führen können.

In neuerer Zeit äußern eine Reihe von Forschern *(Hart, M. B. Schmidt, Rachford, Pende)* die Ansicht, daß eine primäre Hyperplasie der Thymus eine pathologische Steigerung ihrer Sekretion zu Anhäufungen von toxischen Stoffwechselprodukten im Organismus führt, und diese Giftwirkung findet in der Schwellung der lymphatischen Apparate ihren anatomischen Ausdruck. Andererseits wollen *Klose* und *Vogt* die von ihnen nach Ausfall der Thymus postulierte Säureintoxikation zur Erklärung der plötzlichen Todesfälle heranziehen.

Neuestens weist *Wiesel* darauf hin, daß es durchaus nicht angängig ist, Status thymicus, thymico-lymphaticus und Lymphatismus unter allen Umständen als den Ausdruck einer Konstitutionsanomalie anzusehen. Der Status lymphaticus ist sicher nicht so häufig eine Konstitutionsanomalie, als vielfach angenommen wird, da vor allem entzündliche Schwellungen der follikulären Apparate Anlaß zur Vergrößerung der Lymphdrüsen geben, und man wohl auch die Vergrößerung der Thymus, deren freie Parenchym-

zellen den Zellen der Lymphdrüsen sehr nahe stehen, ebenso bewerten darf, wie die Vergrößerung der Lymphdrüsen selbst. Nur der Nachweis einer Thymusvergrößerung nach den *Hammar*schen Postulaten, das Auffinden anderer konstitutioneller Normwidrigkeiten berechtigt zur Diagnose eines echten Status lymphaticus. Möglicherweise wird der Nachweis einer epithelialen Thymushypertrophie das letzte Wort zur Entscheidung zu sprechen haben.

Bei den Konstitutionsanomalien wird ferner die Frage zu erwägen sein, ob die Vergrößerung der Thymus nicht etwa von Anomalien der Sekretion anderer endokriner Drüsen abhängig sei. Tatsächlich sind experimentelle Anhaltspunkte vorhanden, welche darauf hinweisen, daß einzelne innersekretorische Organe die Thymus im Sinne einer Hemmung (Thymusdepressoren) und andere dieses Organ im Sinne einer Steigerung seiner Aktivität (Thymusexzitatoren) beeinflussen. Zu den Thymusexzitatoren wären in erster Reihe die Schilddrüse, die Epithelkörperchen, vielleicht auch die Hypophyse, und nach *Wiesel* die Nebennierenrinde zu rechnen, während eine thymusdepressorische Wirkung vor allem den Keimdrüsen zukommt. Nach *Wiesel* beeinflußt auch das Adrenalsystem die Thymus im Sinne einer Depression. Er verweist auf den Parallelismus zwischen physiologischer Involution der Nebennierensysteme und der physiologischen Involution der Thymus, auf den Antagonismus zwischen Adrenalin und Thymusextrakt und besonders auf das Verhalten der Thymus beim Morbus Addisonii. Durch die starke Verminderung des thymusdepressorischen Adrenalins bei dieser Krankheit kann es zu einem Ausbleiben der physiologischen Involution der Thymus kommen, falls die Erkrankung noch vor der Pubertät einsetzt, oder aber die Thymus kann durch den Wegfall der hemmenden Substanz noch später zu neuer Tätigkeit erwachen. Bei dem Thymusasthma der Kinder könnte das aus irgend einer Ursache auftretende Überwiegen der Thymusfunktion gegenüber jener des Adrenalsystems durch einen erhöhten Vagustonus die Erscheinungen auslösen. Die Ursache des plötzlichen Todes der Kinder und Erwachsenen wäre in einer Hyperthymisation, bedingt durch ein Versagen der Funktion des Adrenalgewebes, durch ein plötzliches starkes Überwiegen des Vagustonus gegenüber dem Sympathicustonus zu suchen.

Wenn wir unsere Ausführungen über die Pathologie der Thymus in Kürze resümieren, so ergibt es sich, daß die in den letzten Jahren mit besonderem Eifer betriebenen Forschungen auf diesem Gebiete nach mancher Richtung hin wertvolle Erkenntnisse geliefert haben. In der Frage des Asthma thymicum und der Mors thymica kleiner Kinder scheint es nunmehr festzustehen, daß eine mechanische Druckwirkung der Thymus nur in den seltensten Fällen zur Erklärung herangezogen werden muß, ja, daß sogar bei zahlreichen Fällen von plötzlichem Tod im Kindesalter die Thymus überhaupt keine pathogenetische Bedeutung besitzen dürfte, nachdem in anderweitigen Sektionsbefunden (Kapillarbronchitis, Darmerkrankungen) hinreichende Todesursachen gefunden werden.

Es ist weiterhin nicht nur die Existenz, sondern sogar das überaus häufige Vorkommen einer besonderen Konstitutionsanomalie mit Sicherheit erwiesen, bei welcher ein supranormaler Parenchymwert, bzw. eine Hyperplasie der Thymus als wesentliches Merkmal angetroffen wird. Daneben bestehen aber noch Veränderungen in vielen anderen Organen, die zum Teil Zeichen, zum Teil Folgen der hypoplastischen Minderentwicklung von einzelnen innersekretorischen Organen (Adrenalsystem, Keimdrüsen etc.) darstellen. Mit Rücksicht hierauf kann wohl die Frage aufgeworfen werden, ob die Vergrößerung der Thymus ein koordiniertes Teilsymptom der Konstitutionsanomalie bildet, oder ob sie nur eine subordinierte Folge von Anomalien der mit ihr korrelativ verknüpften endokrinen Organe darstellt. Wie dem immer sei, der vergrößerten Thymus kann die ihr bisher zugeschriebene bedeutsame Rolle beim Zustandekommen der klinischen Symptome und des plötzlichen Todes beim Status thymico-lymphaticus kaum zuerkannt werden. Genetisch und morphologisch kann die Thymus wohl als eine Drüse mit innerer Sekretion betrachtet werden, doch sind die physiologischen Wirkungen des von ihr gelieferten Sekretes noch nicht genügend bekannt, und die mit den Extrakten des Organes angestellten Versuche berechtigen keineswegs zu der Folgerung, daß dem Thymussekret ein bestimmter Wirkungseffekt, etwa im Sinne eines Antagonismus gegenüber dem Sekrete des Adrenalsystems zukommt. Es liegen keinerlei gesicherte Anhaltspunkte dafür vor, daß der erhöhte Vagustonus eine Folge der Hyperthymisation sei, ein Überwiegen der Funktion der Thymus gegenüber der des Adrenalsystems darstelle. Es genügt zu seiner Erklärung eine herabgesetzte Adrenalinproduktion allein, deren Bestehen durch den anatomischen Nachweis einer Hypoplasie des Adrenalsystems wahrscheinlich gemacht ist. Bei dem heutigen Stande der Kenntnisse ist der Status thymico-lymphaticus oder hypoplasticus am ehesten noch als eine Anomalie der gesamten Organisation des Körpers aufzufassen, welche vielleicht schon in einer fehlerhaften Anlage und in der mangelhaften Entwicklung einer Reihe von Hormonorganen während des Embryonallebens begründet ist, und später zu einer polyglandulären Insuffizienz und zur Störung des Gleichgewichtes der endokrinen Organe führt.

Die Nebennierensysteme.

Geschichte.

Die Nebennieren sind als besondere Organe zum ersten Male aus der Beschreibung des großen Anatomen der Renaissance, *Bartholomäus Eustachius Sanctoseverinatus*, im Jahre 1563 bekannt geworden. Die von Manchen vertretene Meinung, daß diese Organe schon an verschiedenen Stellen in der Bibel erwähnt werden, beruht, wie *Blanchard* nachgewiesen hat, auf irrtümlicher Deutung von Textstellen, in welchen Übersetzungsfehler der Vulgata vorliegen.

Die nach mancher Richtung besonderes Interesse darbietende, historische Entwicklung der Kenntnisse über die Nebennieren soll hier nicht näher erörtert werden. Jch verweise auf die ausführliche Darstellung, welche ich *(o)* an einem anderen Orte gegeben habe. Nur folgende Daten wären in Kürze zu erwähnen.

Obwohl sich nach *Eustach* bald eine Reihe von Autoren in eingehenden Studien mit der Anatomie und der funktionellen Bedeutung der Nebennieren beschäftigt haben, werden diese Organe auffallenderweise in vielen anatomischen und medizinischen Werken des 17. und 18. Jahrhunderts (beispielsweise von *Vesalius, Fallopius, Fabricius ab Aquapendente* und *van Swieten*) mit keinem Worte erwähnt.

Im Jahre 1716 stellte die Académie des Sciences de Bordeaux die Preisfrage: „Quel est l'usage des glandes surrénales?“ Preisrichter war der damals 29jährige *Montesquieu.* Er konnte den Preis Niemandem zuerkennen und schloß sein Urteil nach einer ausführlichen Darlegung der vorgebrachten, mannigfachen und zuweilen recht sonderbaren Meinungen über die Funktion der Nebennieren mit den Worten: „Le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire.“

Dieser glückliche Zufall ließ noch sehr lange auf sich warten. Denn als *Caillau* im Jahre 1819 das Referat von *Montesquieu* zur allgemeinen Kenntnis brachte und bei dieser Gelegenheit auch die Arbeiten des letzten Jahrhunderts Revue passieren ließ, mußte er noch offen erklären: „Les anatomistes n'ont pas pu découvrir l'usage des glandes surrénales . . . . . Nous ne sommes pas plus avancés aujourd'hui sur les glandes dont il est question, que du temps du fameux Eustache, qu'en parle le premier.“

Dieser Ansicht können wir allerdings nur insoferne zustimmen, als sie sich auf die noch nicht zeitgemäße Frage der Funktion der Nebennieren bezieht. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß in der Anatomie dieser Organe das 18. Jahrhundert viele neue Erkenntnisse, vor allem die exakte anatomische Beschreibung der menschlichen Nebenniere von *J. B. Winslow* (1752) brachte. Im Beginne des 19. Jahrhunderts erschienen die überaus bedeutsamen vergleichend-anatomischen Untersuchungen von *J. F. Meckel* (1806).

Die folgenden 50 Jahre lieferten in morphologischer Richtung manches bemerkenswerte Resultat. Im Jahre 1846 gab *A. Ecker* eine genaue Beschreibung des feineren Baues der Nebennieren aller Tierklassen unter Zuhilfenahme der mikroskopischen Untersuchungsmethode. Eine besondere Wichtigkeit erlangten für die spätere Ausbildung der Kenntnisse die vergleichend-morphologischen Befunde und Ansichten von *Leydig* (1851—1853) und die grundlegende Darstellung der histologischen Struktur der Nebennieren von *A. Koelliker* (1854).

Das Jahr 1855 bezeichnete einen Wendepunkt und den Beginn einer neuen Ära in der Erforschung der Nebennieren. Was bis dahin zutage gefördert wurde, bildet nur den geschichtlichen Unterbau für das große und weit verzweigte wissenschaftliche Gebäude, das seither und zum Teil schon in der lebendigen Gegenwart entstanden ist, nach mancher Richtung allerdings noch seiner Vollendung harrt. Zu jener Zeit war auf Grund der Arbeiten von fast drei Jahrhunderten die Kenntnis der Nebennieren vom makroskopisch-anatomischen Gesichtspunkte so gut wie abgeschlossen und zum Bestandteil des allgemeinen anatomischen Wissensschatzes geworden; einige wenige embryologische, teratologische und pathologisch-anatomische Befunde lagen bereits vor; dank den eifrigen Bemühungen der letzten 50 Jahre sind eine Reihe wichtiger vergleichend-anatomischer Daten über dieses Organ gesammelt worden und endlich war auch der feinere Bau so weit bekannt, als es den damaligen Hilfsmitteln entsprechend möglich war. Nur die Physiologie der Nebennieren als Erfahrungswissenschaft fehlte noch vollständig. Über die funktionelle Bedeutung äußerten sich zwar sowohl die älteren Autoren in zumeist vagen und unbegründeten Hypothesen, als auch die neueren Forscher auf Grund ihrer vergleichend-anatomischen und histologischen Befunde, wobei die letzteren zu mehr oder weniger gut fundierten Vermutungen gelangt sind, doch war keine einzige, durch die Beobachtung oder das Experiment ermittelte Tatsache gefunden worden, welche über die Funktion dieser Organe nach irgend einer Richtung bestimmte Auskunft geben konnte.

Nun erschien im Jahre 1855 die Mitteilung von *Thomas Addison:* „On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London 1855.“ Hier war ein am Menschen beobachtetes Krankheitsbild auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde mit der Zerstörung der Nebennieren in Zusammenhang gebracht worden.

Addison beschrieb die später nach ihm benannte Krankheit als eine idiopathische Anämie, welche mit großer Adynamie und Apathie, mit Störungen von der Seite des Digestionstraktus und des Nervensystems, sowie mit einer bronzefarbigen Pigmentierung der Haut und Schleimhäute einhergeht und nach chronischem Verlaufe unter dem Bilde fortschreitender Kachexie, oftmals unter stürmischen Erscheinungen, wie unstillbaren Diarrhöen, Koma und Konvulsionen zum Tode führt. Nachdem er in allen zur Sektion gelangten Fällen eine schwere, zumeist tuberkulöse Erkrankung der Nebennieren vorfand, betrachtete *Addison* selbst den Wegfall der Nebennieren als Ursache der Krankheit und des Todes. In *Addisons* Beobachtungen lag die erste Erfahrungstatsache auf dem Gebiete der Physiologie der Nebennieren, der Nachweis der Lebenswichtigkeit dieser Organe vor und zugleich waren einige Anhaltspunkte für ihren Funktionsmodus gegeben.

Die neue Entdeckung gab zunächst die Anregung zu Untersuchungen, welche zum ersten Male eine physiologische Methode, das Experiment am lebenden Tiere, auf diesem Gebiete in Anwendung brachten. Der schon einigemal, so von *Ecker, Meckel* geplante, aber bis dahin noch nie ausgeführte Versuch, die Exstirpation der Nebennieren bei Tieren, sollte über ihre Funktion Aufschluß geben. Es sollte festgestellt werden, ob das von *Addison* beim Menschen beschriebene Krankheitsbild durch die experimentelle Zerstörung der Nebennieren auch bei Tieren hervorgerufen werden könne. Diese Erwartung ging allerdings nicht in Erfüllung. Während eine große Anzahl von klinisch-kasuistischen Mitteilungen über die *Addison*sche Krankheit fast durchwegs die Koinzidenz des klassischen Symptomenkomplexes der Pigmentablagerung in der Haut, der Muskelschwäche, der gastrointestinalen Erscheinungen und der Anämie mit einer Erkrankung der Nebennieren beim Menschen bestätigte, ist es im Experiment nicht gelungen, bei Tieren ein ähnliches Symptomenbild zu erzeugen. Die experimentelle Forschung mußte sich mit dem bescheideneren Ergebnisse begnügen, daß sie auf die Frage, ob die Tiere die Exstirpation der Nebennieren überleben können, oder mit anderen Worten, ob die Nebennieren lebenswichtige Organe sind oder nicht, eine klare Antwort erhielt.

Die ersten Berichte über solche Versuche kamen schon im Jahre 1856, sie brachten jedoch keine eindeutige Auskunft, führten vielmehr zu einer lebhaften Diskussion, die auf zahlreiche experimentelle Untersuchungen gestützt, bis zur Mitte der sechziger Jahre anhielt und die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebennieren zunächst im verneinenden Sinne zu beantworten schien.

Das Interesse der Physiologie für diese Organe war aber geweckt und so ist das Thema: Nebenniere, nicht mehr vom wissenschaftlichen Schauplatze verschwunden.

Durch die neu entstandene Lehre von der inneren Sekretion, insbesondere aber durch die Entdeckung der eigenartigen physiologischen Wir-

kung wässeriger Extrakte der Nebennieren ist das Studium dieser Organe mächtig angeregt worden und steht heute noch im Mittelpunkte des Interesses.

Die seit dem Jahre 1896 von einer Reihe von Autoren *(Brauer, Diamare, Fusari, Giacomini, Grynfellt, Kohn, Kose, Pettit, Poll, Soulié, Srdinko, Vincent, Wiesel)* durchgeführte Neubearbeitung der Nebennierenfrage von vergleichend-morphologischen und genetischen Gesichtspunkten war in erster Linie bestimmend für die Entwicklung der physiologischen Anschauungen.

Vergleichende Morphologie und Entwicklungsgeschichte der Nebennierensysteme.

Die vergleichend-anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen über die Nebenniere führten zu einer völligen Umgestaltung der älteren Lehren und schufen eine neue Basis für die Physiologie. Ihre Ergebnisse sollen hier in Kürze dargestellt werden.

Die Nebennieren sind weder morphologisch und genetisch, noch physiologisch und pathologisch einheitliche Organe, sondern sind aus der Vereinigung von **zwei** verschiedenen, voneinander unabhängigen **Organsystemen** hervorgegangen, welche sich aber nicht in ihrer Gesamtheit, sondern nur mit verschieden großen Anteilen an der Bildung der komplexen Nebenniere beteiligen.

Nur die ausschließlich anatomische Betrachtungsweise, die sich in erster Reihe auf die Nebenniere des Menschen erstreckte und höchstens noch die gleichen Organe der höheren Wirbeltiere zum Vergleiche heranzog, durfte mit Berechtigung von den Nebennieren als einheitlichen, zu den Nieren in topographischen Beziehungen stehenden, abgeschlossenen Organen sprechen. Daß diese anatomischen Anschauungen die Grundlage für die Physiologie und Pathologie gebildet haben und zum Teile noch immer bilden, ist zwar durchaus verständlich, doch sicherlich eine der wichtigsten Ursachen der in diesen Gebieten noch vielfach herrschenden Unklarheiten.

Selbst diese anatomische Darstellung der einheitlichen Nebenniere mußte schon frühzeitig, den neuentdeckten Tatsachen Rechnung tragend, dahin ergänzt werden, daß neben den **Hauptorganen** oft noch teils mit diesen zusammenhängende, teils isolierte Gebilde vorkommen, welche als **akzessorische Nebennieren** zu betrachten sind. Wenn auch diese Körperchen in bezug auf ihr Vorkommen, ihren Sitz und Bau die größte Variabilität aufweisen, so mußte man sie doch als ungemein häufige, geradezu typische Bildungen anerkennen. Daß ihre Existenz so oft vergessen, ihre physiologische Bedeutung aber kaum gebührend gewürdigt wurde, hatte manche Verzögerung in der richtigen Erkenntnis zur Folge.

Erlitt der einheitliche Nebennierenbegriff auf diese Weise schon anatomisch einen Durchbruch, so war er bei genügender Berücksichtigung des Baues dieser Organe von vornherein unbegründet. Der Durchschnitt der Nebennieren zeigt nämlich schon makroskopisch **zwei** ziemlich scharf abgegrenzte, in Farbe und Konsistenz völlig differente **Anteile.** Dieser leicht kenntlichen und auch frühzeitig erkannten strukturellen Zweigliederung wurde durch die Bezeichnungen **Rinde** und **Mark** Rechnung getragen. Diesen Namen kommt aber nicht nur eine topographische, sondern eine ungleich wichtigere histologische Bedeutung zu. Die mikroskopische Untersuchung des feineren Baues lehrt überzeugend, daß Rinde und Mark der Nebenniere zwei verschiedene Gewebsformationen darstellen.

Die **Nebennierenrinde** setzt sich aus Strängen und Balken von Zellen zusammen, welche mit stark glänzenden, teilweise doppelbrechenden Körnchen mehr oder weniger erfüllt sind. Diese Körnchen sind durch ihre charakteristischen Reaktionen — sie färben sich durch Anilinfettfarbstoffe (Alkanna, Sudan III, Scharlach R.) intensiv, schwärzen sich durch osmiumhaltige Flüssigkeiten und lösen sich noch leichter als Fette in fettlösenden Mitteln (Chloroform, Xylol, ätherische Öle) — als fetthaltig oder dem Lezithin nahestehend erkannt und als lipoide Körnchen bezeichnet worden.

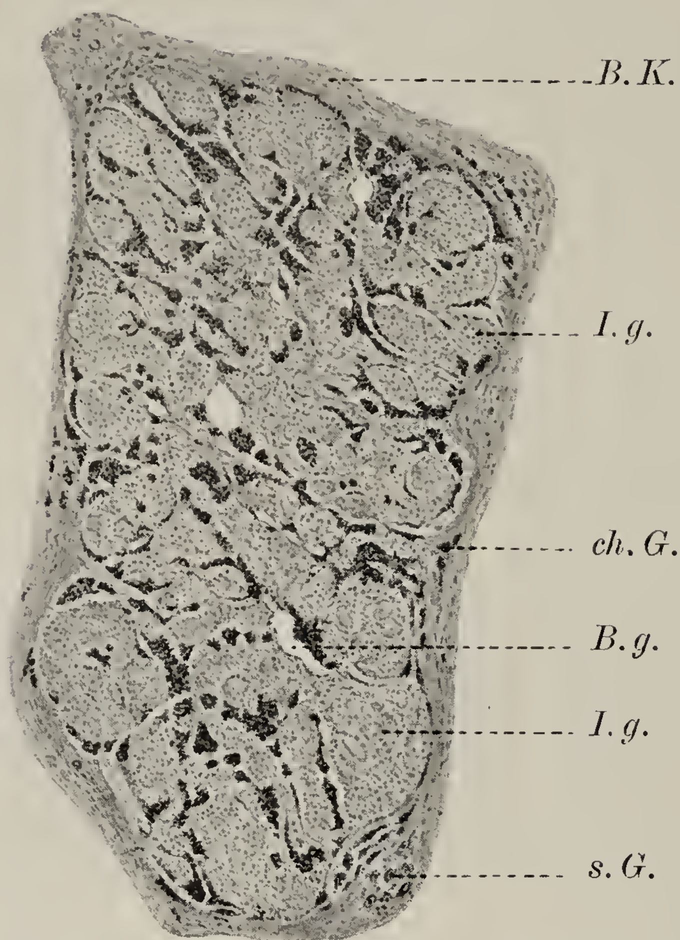
Das **Nebennierenmark** besteht aus einem gefäß- und nervenreichen Gewebe von rundlichen Zellballen oder -Strängen, dessen Zellen eine spezifische Affinität zu Chromsalzen besitzen. Der sonst leicht vergängliche Inhalt dieser Zellen bleibt, wie *Henle* (1865) nachgewiesen hat, in Chromsäure und Lösungen von chromsauren Salzen gut erhalten und nimmt eine hellgelbe bis dunkelbraune Färbung an. Das feinkörnige Zellprotoplasma zeigt im übrigen eine große Verwandtschaft zu Kernfarbstoffen (Karmin, Hämatoxylin, Safranin) und färbt sich mit Eisenchlorid schwarzgrün.

Die anatomisch einheitliche Nebenniere zeigt somit histologisch eine in eigenartiger Anordnung vollzogene Vereinigung von zwei Geweben, von welchen das eine durch die **lipoiden Einschlüsse,** das andere durch die **Chromaffinität** seiner Zellen charakterisiert ist.

Diese Beschreibung reicht aber auch nicht mehr hin, wenn wir **vergleichend-anatomisch** die homologen Organe der verschiedenen Tierklassen in den Kreis unserer Betrachtung ziehen. Nur bei höheren Wirbeltieren sind solche wohlabgegrenzte paarige Organe anzutreffen, welche nach ihrer Lage und zum Teil auch nach ihrem Baue als Nebennieren angesprochen werden können. Sie zeigen die Zusammensetzung aus den zwei charakteristischen Gewebstypen, doch vermissen wir schon bei den Vögeln die topographische Anordnung als Rinde und Mark. Es ist vielmehr eine innige Durchwachsung von zwei Zellstrangnetzen vorhanden, von welchen das eine, das System der Hauptstränge, in seinen histologischen Merk-

malen der Rindensubstanz, das andere, das System der Intermediärstränge, dem chromaffinen Markgewebe entspricht (Fig. 74). Bei den Reptilien liegen die Verhältnisse im wesentlichen gleich, doch ist es bemerkenswert, daß hier das mit lipoiden Zellkörnchen erfüllte Gewebe stark prävaliert und daß nur bei den Hydrosauriern und Cheloniern (Krokodilen und Schildkröten) eine Durchflechtung dieser sog. Rindenstränge mit schmalen Marksträngen besteht (Fig. 75), während bei den Lepidosauriern (Eidechsen und Schlangen) nur vereinzelte Ballen von Marksubstanz in die Rinde ventralwärts versprengt sind und der größte Teil des chromaffinen Gewebes der Rindensubstanz dorsalwärts anliegt (Fig. 76).

Fig. 74.

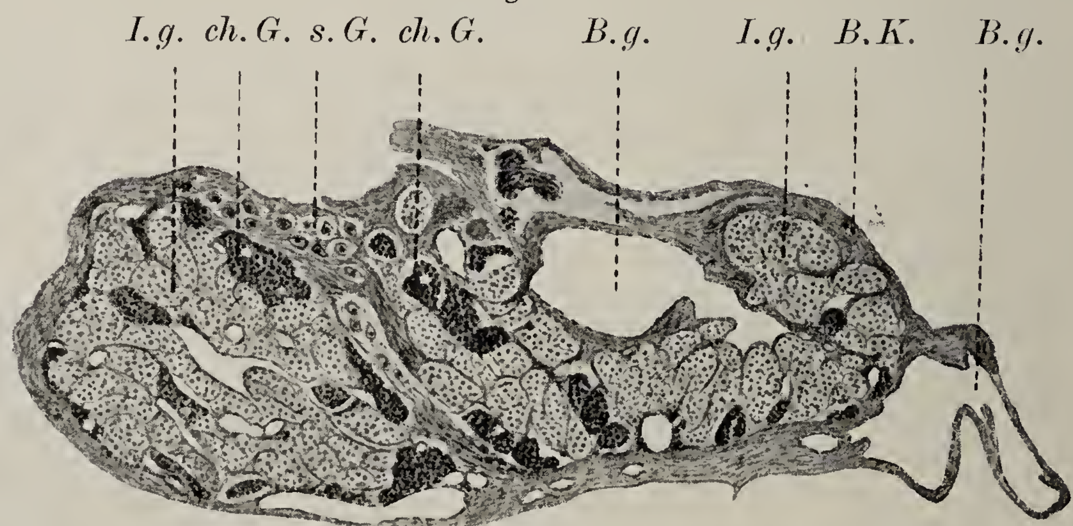


Schnitt durch die Nebenniere vom Huhn. Nach *Poll*.

B.K. = Kapsel. *B.g.* = Blutgefäß. *s.G.* = sympathische Ganglienzellen. *I.g.* = Interrenalgewebe (Hauptstränge). *ch.G.* = chromaffines Gewebe (Intermediärstränge).

Diese wenigstens anatomisch abgeschlossene Nebenniere der Amnioten fehlt bei den Anamniern und sie erscheint hier in eine Reihe teils noch zusammenhängender, teils ganz selbständiger Körperchen aufgelöst.

Fig. 75.

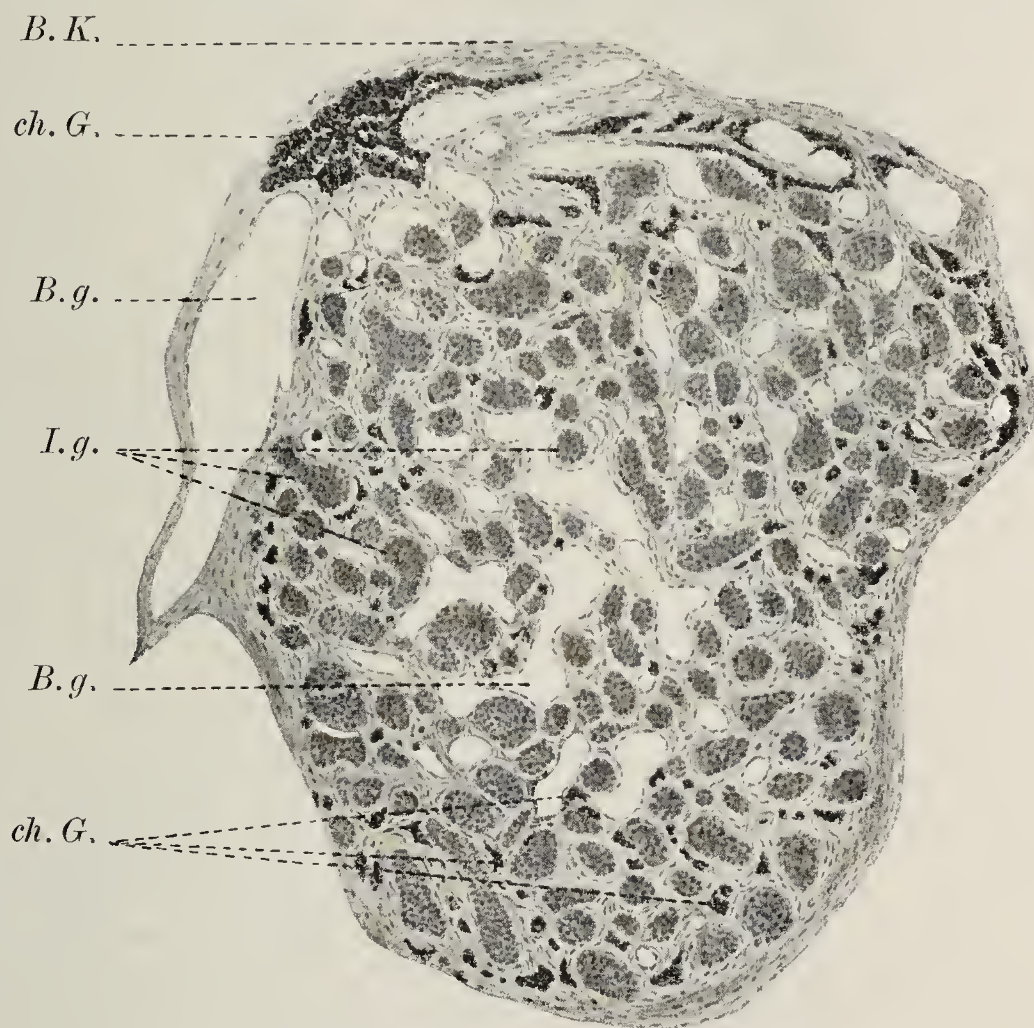


Schnitt durch die Nebenniere von Emys europea. Nach *Poll*.
B.K. = Kapsel. *B.g.* = Blutgefäß. *s.G.* = sympathische Ganglienzellen.
I.g. = Interrenalgewebe. *ch.G.* = chromaffines Gewebe.

Bei den Amphibien ist gewissermaßen der Übergang zwischen höheren und niederen Wirbeltieren repräsentiert. Die ventral und median

von der Niere gelegenen, die Nebennieren darstellenden gelben Körperchen sind bei den Anuren noch zu einer dünnen Platte verschmolzen, bei den Gymnophionen wenigstens am Kopfende zu einer größeren Masse vereinigt und nur in der distalen Hälfte in einzelne Stücke zerteilt, bei den Urodelen endlich in zahlreiche, der Niere in ihrer ganzen Länge anliegende Inselchen zerfallen. Histologisch zeigen diese Organe der Amphibien ihre Zugehörigkeit zu den Nebennieren der Amnioten insoferne, als sie neben überwiegend großen Anteilen an Zellsträngen mit lipoiden Einschlüssen auch chromaffines Gewebe in Form vereinzelter Zellgruppen und -haufen, bei den Anuren als ein zusammenhängendes Netz von Intermediärsträngen aufweisen. (Nebenniere des Frosches siehe unter den farbigen Abbildungen.)

Fig. 76.



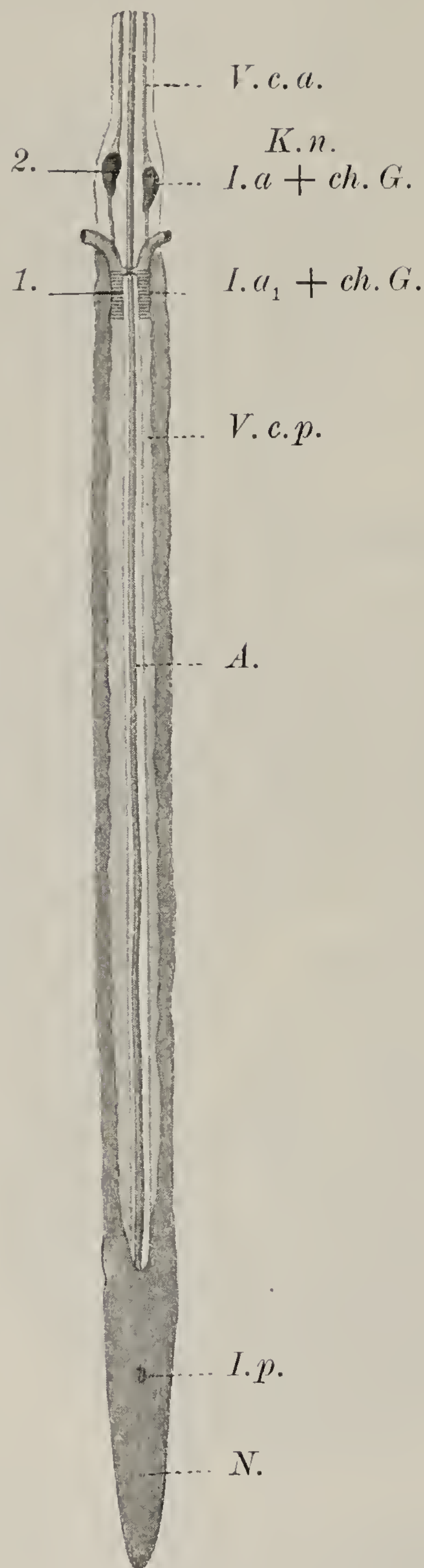
Schnitt durch die Nebenniere von Boa constrictor. Nach *Poll*. *B. K.* = Kapsel. *B. g.* = Blutgefäß. *I. g.* = Interrenalgewebe. *ch. G.* = chromaffines Gewebe.

Bei allen tiefer als die Lurche stehenden Wirbeltieren mit Ausnahme des Amphioxus, bei dem der Nachweis irgend welcher Zellgruppen vom Baue der Nebennierenelemente bisher nicht geliefert werden konnte, sind an Stelle der Nebennieren zwei örtlich getrennte Systeme von Körperchen vorhanden.[1])

---

[1]) Die Frage, ob auch wirbellose Tiere Äquivalente der Nebennieren besitzen, ist schon von *Leydig* aufgeworfen worden. Er betrachtete eigentümliche Zellen mit gelbkörnigem Inhalt an den Nervenfasern und Ganglien von Paludina, Pontobdella und Mermis als Analoga der Nebennieren. *Poll* und *Sommer* konnten im Zentralnervensystem des Blutegels und später *Poll (k)* im Bauchmarkganglion von Hirudo, Aulastoma, Placobdella und Nephelis chrombraune Zellen nachweisen. Ich *(q)* konnte feststellen, daß Extrakte der Bauchmarkganglien von Hirudo medicinalis und Lumbricus terrestris einen mit Hilfe von biologischen Methoden nachweisbaren Gehalt an Adrenalin besitzen. *Roaf* und *Nierenstein* fanden im Mantel der Kiemenschnecke Purpura lapillus, *Dubois* bei Murex brandaris und trunculus eine Sub-

Fig. 77.



Halbschematische Abbildung der Niere und der Nebennierensysteme eines erwachsenen Conger vulgaris in ungefähr $^{8}/_{15}$ der natürlichen Größe. Nach *Giacomini*. *A.* = Aorta. *N.* = Niere (Mesonephros). *V.c.p.*=Vena cardinalis posterior. *V.c.a.* = Vena cardinalis anterior. *I.p.* = hinterer Interrenalkörper (*Stannius*sches Körperchen). *K.n.I.a + ch. G.* = vorderer Interrenalkörper und chromaffines Gewebe in der Kopfniere. *I.a₁ + ch. G.*= vorderer Interrenalkörper und chromaffines Gewebe im kranialen Abschnitt der hinteren Kardinalvene. Die linkseitigen Striche *(1, 2)* bezeichnen die Stellen, deren Querschnitte in den Fig. 78 und 79 vergrößert abgebildet sind.

Das eine System umfaßt die Gesamtheit der bei den Selachiern unter dem Namen der **Interrenalkörper** beschriebenen, zwischen den hinteren Nierenenden gelegenen Gebilde (Fig. 81 bis 83). Bei den Teleostiern wird das Interrenalsystem durch die *Stannius*schen Körperchen repräsentiert. In neuester Zeit konnte *Giacomini* zeigen, daß außer diesen, von ihm hintere Interrenalkörper genannten Gebilden, nicht nur bei den Mureniden, sondern auch bei anderen Spezies von Knochenfischen noch eine Gruppe von Interrenalorganen vorhanden ist, welche die Wand des kranialen Abschnittes der hinteren Kardinalvenen umgeben und in der sog. Kopfniere gelagert sind. Dieser, nicht nur topographisch, sondern auch zum Teil strukturell verschiedene zweite Anteil wurde von *Giacomini* vorderer oder kranialer Interrenalkörper benannt (Fig. 77—80).

Bei den Ganoiden umfaßt das Interrenalsystem die gleichfalls von *Stannius* beschriebenen, in der ganzen Substanz der Niere zerstreut liegenden Körperchen, bei den Cyclostomen endlich eine Reihe kleiner, der Wand der hinteren Kardinalvenen anliegender Gebilde, welche von der Kopfnierengegend bis zum Schwanze reichen. Alle diese Körperchen bestehen histologisch ausschließ-

---

stanz, welche nach ihren chemischen Reaktionen und physiologischen Wirkungen dem Adrenalin nahe verwandt und anscheinend ein Amin ist. Histologisch zeigt sich nach neueren Untersuchungen von *Roaf* in der oberflächlichen Zellschichte der Purpurdrüse eine unregelmäßig angeordnete Substanz, welche sich mit chromsauren Salzen braun färbt. Die Tatsache, daß diese Substanz in den oberflächlichen, nach außen gerichteten Zellen des sekretorischen Epithels gelagert ist, spricht nach seiner Auffassung gegen die Annahme, daß dieselbe ein inneres Sekret darstellt.

Fig. 78.



Querschnitt der Niere und des vorderen linken Interrenalkörpers von Conger vulgaris (entsprechend der mit Strich 1 bezeichneten Stelle in Fig. 77). Za. 21fache Vergrößerung. Nach *Giacomini*. *A.* = Aorta. *N.* = Niere. *U.* = Ureter. *V. a.* = Vena renalis advehens. *V. c. p.* = Vena cardinalis posterior. *s. G.* = sympathisches Ganglion. *ch. G.* = chromaffines Gewebe. $I. a_1$ = vorderes Interrenalgewebe.

Fig. 79.

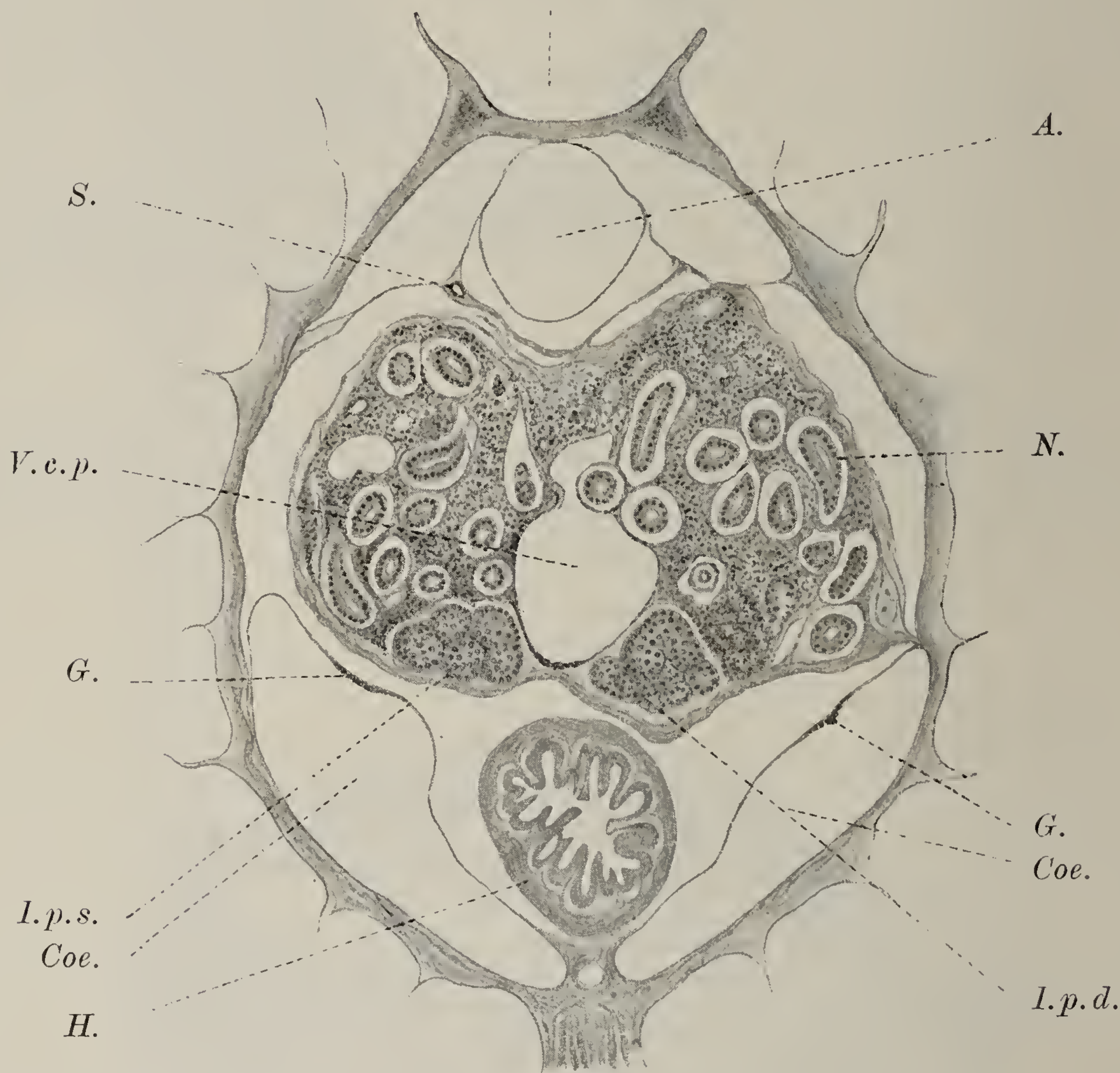


Querschnitt der Region der Kopfniere von Conger vulgaris (entsprechend der mit Strich 2 bezeichneten Stelle in Fig. 77). Za. 40fache Vergrößerung. Nach *Giacomini*. *s. G.* = sympathisches Ganglion. *s. N.* = sympathischer Nerv. *N. g.* = Nierengewebe. *P.* = Pigment. *ch. G.* = chromaffines Gewebe. *I. a.* = Interrenalgewebe.

lich aus bläschen- oder röhrenförmig angeordneten Zellen mit fettähnlichen Körnchen, sind also der Nebennierenrinde entsprechend gebaut.

Das zweite aus chromaffinem Gewebe bestehende System wird durch jene, den sympathischen Grenzstrangganglien angeschlossenen, im kaudalen Rumpfteil dorsal von den Nieren liegenden, paarigen Körpern gebildet, welche bei den Selachiern den Namen der **Suprarenalorgane** führen (Fig. 81—83). Nachdem diese Bezeichnung zu Verwechslungen mit den Nebennieren — Suprarenal bodies der Engländer — der höheren Wirbeltiere Veranlassung geben kann, werden sie richtiger nach

Fig. 80.



Querschnitt durch den Körper eines jungen Aales (60 *mm* Länge) in der Region des hinteren (kaudalen) Interrenalkörpers. Za. 80fache Vergrößerung. Nach *Giacomini*. *Ch.d.* = Chorda. *A.* = Aorta. *V.c.p.* = Vena cardinalis posterior. *Coe.* = Coelom. *G.* Gonade. *H.* = Harnblase. *N.* = Niere (Mesonephros). *S.* = Sympathicus. *I.p.s.* und *I.p.d.* = linker und rechter Interrenalkörper (*Stannius*sches Körperchen).

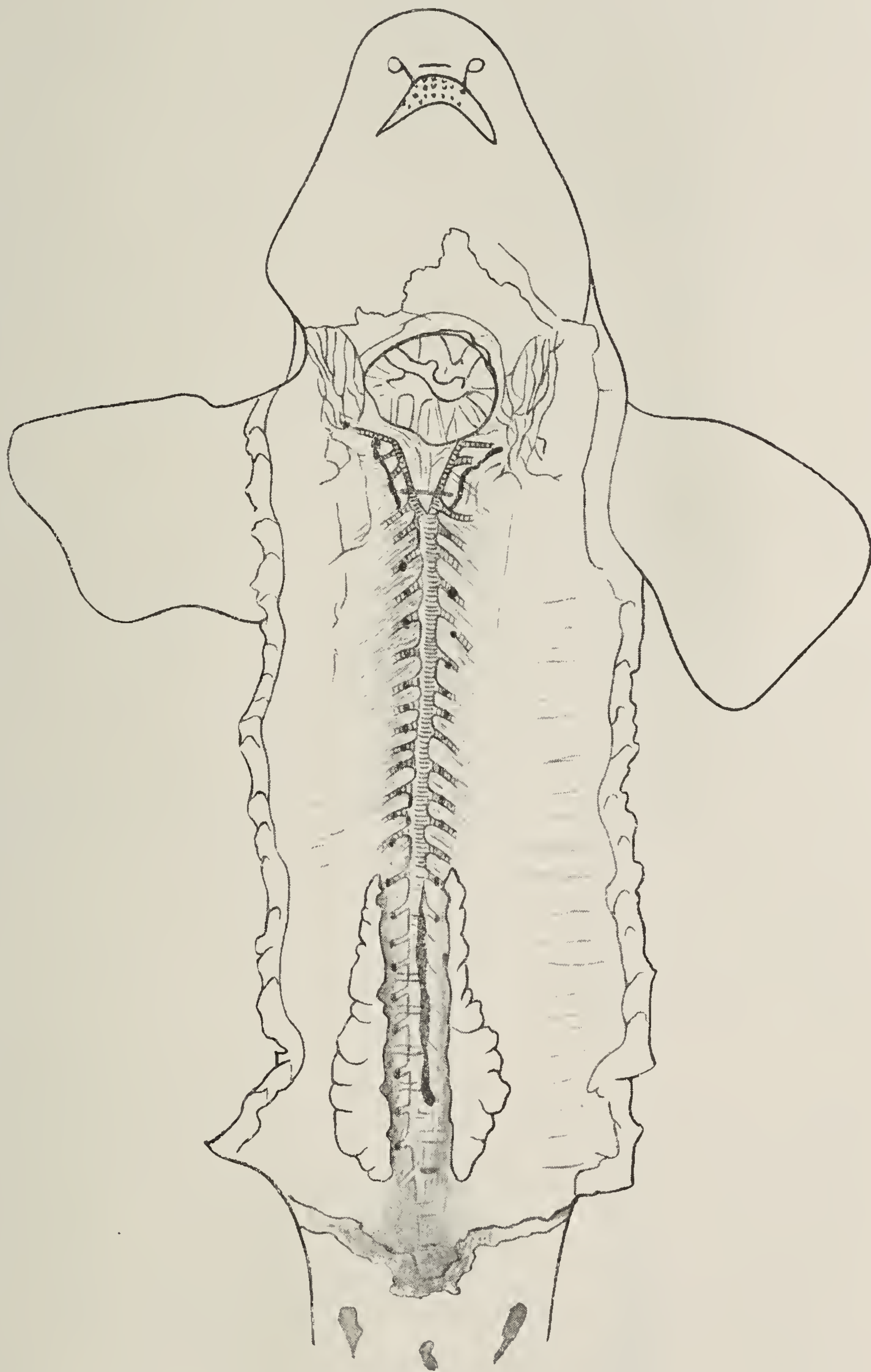
ihrem histologischen Merkmale „chromaffine oder phäochrome Körper“ oder ihrer funktionellen Bedeutung entsprechend **„Adrenalorgane“** benannt.[1])

---

[1]) Während die Benennungen chromophiles *(Stilling)*, chromaffines *(Kohn)*, phäochromes oder chrombraunes Gewebe *(Pohl)* nur ein besonderes histologisches Charakteristikon betonen, der von *Kohn* vorgeschlagene Ausdruck „Paraganglien“ der Genese Rechnung trägt, entspricht die Bezeichnung „Adrenalsystem“, soferne sie nicht in topographischem Sinne, sondern als Abkürzung für „adrenalinbildende Organe“ betrachtet wird, der funktionellen Bedeutung dieser Organe. Die chrombraunen Zellen werden von *Bonnamour* sehr treffend als „cellules adrénalogènes“ bezeichnet.

Bei den Cyclostomen erstreckt sich das Adrenalsystem von der Gegend des zweiten Kiemenpaares bis zum Schwanze in Form von Streifen, die sich zwischen Aorta und Kardinalvenen einlagern und in innigen Beziehungen zu den Blutgefäßen stehen. Bei den Ganoiden sind solche Adrenalkörper in der Wand der Kardinalvenen nachzuweisen. Bei den Teleostiern findet sich das chromaffine Gewebe nicht nur längs der Wand des kranialen Abschnittes der hinteren Kardinalvenen und Jugularvenen und entlang der Kardinalvenen kaudalwärts über das Ende der Interrenalkörper hinaus, sondern auch, wie *Giacomini* zeigen konnte, längs der Kopfniere zwischen den Läppchen und den Zelllagern des Interrenalkörpers eingelagert, zum Teil mit den letzteren innig vereint (Fig. 78 und 79).

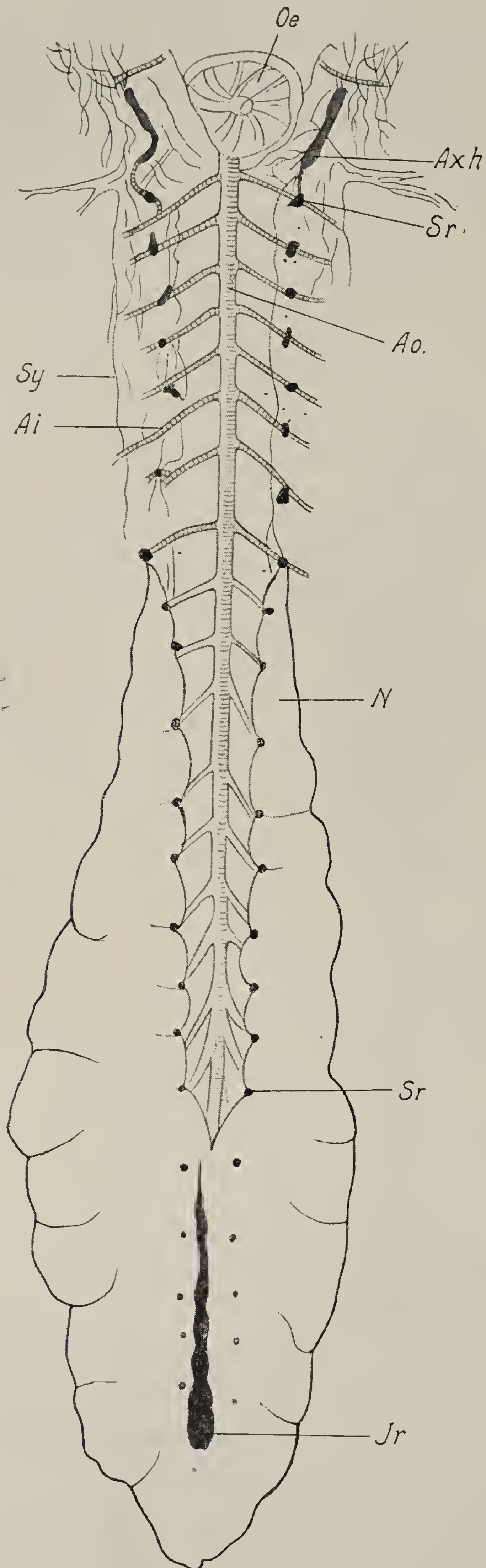
Fig. 81.



Ventralansicht eines jungen Weibchens von Scyllium canicula nach Entfernung der Eingeweide. $1/2$ Größe.

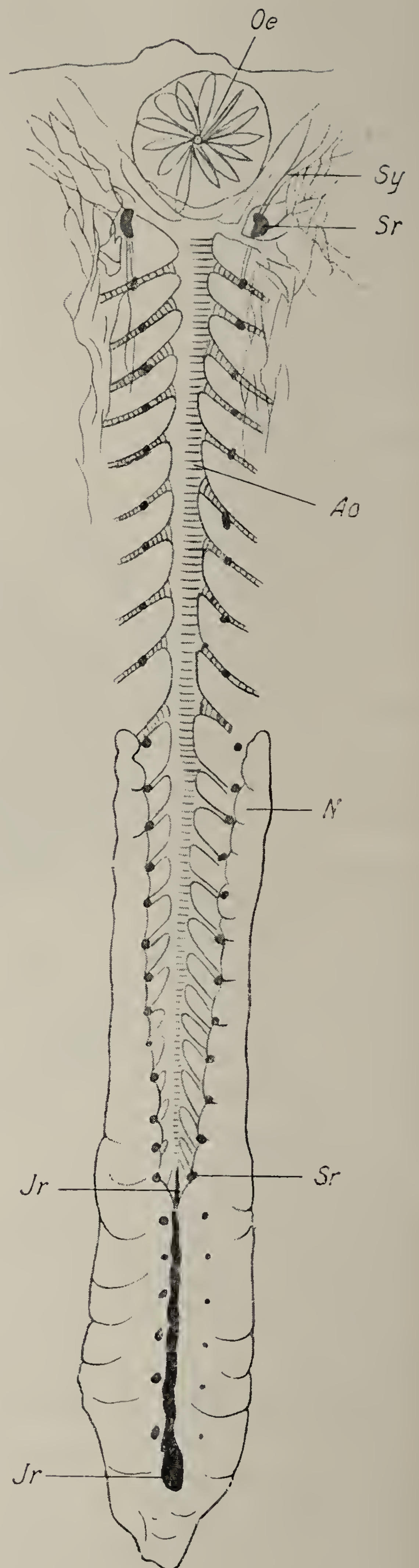
Die vergleichende Anatomie beweist somit, daß jene zwei Grundgewebe, welche in der Nebenniere der Säuger als Rinde und Mark unterschieden werden können, bei allen Wirbeltieren anzutreffen, daher als **allgemeiner Bestandteil des Vertebratenleibes** aufzufassen sind. Bei den Fischen sind die beiden Gewebstypen als zwei ver-

Fig. 82.



Nebennierensysteme von Scyllium catulus.
$^1/_2$ Größe. Nach *Vincent*.
Oe = Oesophagus. *Ao* = Aorta. *Ai* = Arteria intercostalis. *N* = Niere. *Sy* = Sympathicus. *Jr* = Interrenalorgan. *Sr* = Adrenalorgane. *Axh* = Axillarherz, i. e. vorderster chromaffiner Körper.

Fig. 83.



Nebennierensysteme von Acanthias vulgaris.
Natürliche Größe. Nach *Vincent*.

Oe = Oesophagus. *Ao* = Aorta. *N* = Niere.
Sy = Sympathicus. *Jr* = Interrenalorgan.
Sr = Adrenalorgane.

schiedene Organsysteme, das **Interrenal-** und **Adrenalsystem,** räumlich in weitem Ausmaße getrennt, wenn auch bei den Teleostiern schon eine teilweise Vereinigung beider, also die ersten Andeutungen einer wirklichen Nebenniere anzutreffen sind.

Das **Interrenalsystem** umfaßt alle Gebilde, welche der Nebennierenrinde entsprechend aus Zellen mit lipoiden Einschlüssen aufgebaut sind, das **Adrenalsystem** jene Gewebe, deren Zellen ebenso wie die des Nebennierenmarkes durch ihre Chromaffinität charakterisiert sind.

Diese beiden allgemeinen Systeme haben aber bei den höheren Wirbeltieren einerseits ihre Selbständigkeit in verschieden großem Ausmaße eingebüßt, andererseits eine allmählich zunehmende räumliche Reduktion erfahren. Schon bei den Amphibien findet eine partielle Aneinanderlagerung beider Systeme statt, wobei ein Teil des Adrenalsystems in Form von einzelnen, mit dem Sympathicus in Verbindung stehenden Zellnestern seine Unabhängigkeit bewahrt. Bei den Reptilien und Vögeln wird die Verbindung eine innigere, doch findet man auch hier selbständige Anteile des Adrenalsystems als chromaffine Körperchen im ganzen Sympathicus, bei den Reptilien überdies längs der großen Bauchgefäße.

Bei den Säugern endlich ist eine völlige Vereinigung erfolgt in der eigenartigen topographischen Anordnung, daß ein dem Adrenalsystem angehöriges Gewebe als Mark von einem Interrenalgewebe als Rinde umschlossen wird. Aber auch hier findet sich noch ein beträchtlicher **Abschnitt des Adrenalsystems als selbständige Formation** längs des ganzen sympathischen Nervensystems verstreut teils in Form von vereinzelten phäochromen Zellen und von kleineren oder größeren chromaffinen Körpern, teils in ansehnlicher Dimension und regelmäßig an der Gabelung der Karotis als Karotisdrüse, an der Teilungsstelle der Bauchaorta als die *Zuckerkandl*schen Nebenorgane des Sympathicus (Paraganglien nach *A. Kohn*).

Andererseits sind die meisten sog. akzessorischen Nebennieren ihrem histologischen Baue nach als **freie Anteile des Interrenalsystems** zu betrachten und richtiger als Beizwischennieren (akzessorische Interrenalkörper) zu bezeichnen. Solche finden sich erstens in der Nähe der Nebenniere, zweitens in die Niere versprengt und drittens im ganzen Retroperitonealraume bis ins kleine Becken hinab, beim Weibe hauptsächlich im Ligamentum latum, beim männlichen Geschlecht im Bereiche des Samenstranges und am Hoden.

Vergleichend-anatomisch kann somit von einer einheitlichen Nebenniere nur bei den höheren Wirbeltieren gesprochen werden und auch hier sind es nur gewisse, in den einzelnen Klassen verschieden große Teile der beiden Systeme, welche sich an der Bildung eines anscheinend einheitlichen Organes beteiligen. Rinde und Mark sind die bei den Säugern zur Nebenniere vereinigten Abschnitte des Interrenal- und Adrenalsystems. Die Bezeichnungen Rinde und Mark

passen in topographischem Sinne eigentlich nur für die Verhältnisse bei den Säugetieren; bei den Vögeln und Reptilien werden Haupt- und Intermediärstränge unterschieden; bei den Lepidosauriern und Amphibien liegt ein Teil der „Marksubstanz“ nicht im Innern, sondern an der Oberfläche der „Rinde“. Rinden- und Marksubstanz als histologische Begriffe sind gleichbedeutend mit den durch bestimmte Merkmale gekennzeichneten Interrenal- und Adrenalgeweben, können aber als Teile niemals die ganzen Systeme bezeichnen.

Was so die vergleichend-anatomische und histologische Forschung lehrte, nämlich die Existenz von zwei in ihrem Baue differenten und selbständigen Systemen im Wirbeltierleibe, aus welchen durch Vereinigung gewisser Anteile die Nebennieren der höheren Tiere bestehen, wird durch die **vergleichende Entwicklungsgeschichte** genetisch klargelegt und unzweifelhaft erwiesen.

In allen Wirbeltierklassen entstehen während der Organogenese aus zwei differenten Anlagen, aus zwei verschiedenen Keimbezirken zwei voneinander unabhängige, autonome Organsysteme, die Interrenal- und Adrenalorgane, die nach ihrer weiteren geweblichen Ausgestaltung ihre Selbständigkeit entweder in der ursprünglichen räumlichen Ausdehnung dauernd weiter bewahren, wie bei den Cyclostomen und Fischen, oder wenigstens in einem Teile beibehalten. Ein großer Abschnitt beider Systeme kommt im weiteren Verlaufe der Histogenese durch mannigfache Umgestaltungen zur Vereinigung teils in Form einer Reihe von Körperchen, wie bei den Amphibien und Teleostiern *(Giacomini)*, teils als ein in sich abgeschlossenes Organ, wie die Nebenniere der Amnioten.

Das Interrenalsystem ist ein direkter Abkömmling des **Mesoderms,** und zwar entwickelt es sich aus dem ventralen Teile desselben, der als epithelialer Belag das Seitenplattencoelom auskleidet, im Bereiche der sog. Zwischennierenzone. Hier bilden sich ungefähr zur Zeit des ersten Auftretens der Keimorgane an zirkumskripten Stellen auf dem Wege der mitotischen Zellwucherung Verdickungen des Peritonealepithels in Form von Knospen, deren Zellen schon frühzeitig ein charakteristisches Aussehen erlangen. Später erfolgt eine Lostrennung dieser Knospen vom Mutterboden, so daß die Interrenalorgane als eine Reihe von Zellhaufen frei im Stützgewebe liegen und durch ihre Lageveränderung neue topographische Beziehungen zu den umgebenden Organen gewinnen. Gleichzeitig treten bei andauerndem Wachstum auch Rückbildungs- und Verschmelzungsvorgänge ein, welche einerseits zu einer Verkürzung des ursprünglich auf relativ weite Strecken des Embryonalleibes sich erstreckenden Systems, andererseits zu der teilweisen oder vollkommenen Aufhebung der primären Diskontinuität desselben führen. Auf diese Weise können durch starkes Wachstum und Verschmelzung einzelner Knospen Hauptkörper, durch fehlende Rückbildung einzelne Nebenkörper primär

entstehen. Solche Nebenkörperchen können sich überdies noch später sekundär durch Abspaltung aus dem Hauptkörper bilden.

Nach der weiteren histologischen und zytologischen Differenzierung der embryonalen Zellen des Zwischennierensystems zur spezifischen Struktur verharrt das Interrenalsystem in diesem Zustande der Selbständigkeit bei den Cyclostomen und Selachiern.

Das **Adrenalsystem** ist ein Derivat des **Ektoderms,** denn es entstammt in seiner Anlage gemeinsam mit dem Sympathicus und entwickelt sich als ein Abschnitt desselben. Im Verlaufe der Histogenese der sympathischen Ganglien gehen aus der scheinbar einheitlichen indifferenten Anlage der Primitivganglien zweierlei Zellformen hervor, einerseits die Vorform der sympathischen Nervenzellen, andererseits spezifische Elemente von eigenartigem Charakter, die ersten chromaffinen Zellen (Phäochromoblasten). Diese erscheinen bald vereinzelt, bald in kleineren oder größeren Gruppen ohne Abgrenzung inmitten des typisch nervösen Gewebes. Die einheitliche Anlage kann aber auch eine Zweiteilung erfahren, so daß das chromaffine Gewebe innerhalb oder neben einem sympathischen Ganglion liegt und zuweilen von diesem durch eine eigene Bindegewebshülle deutlich abgegrenzt ist. Auf dieser Entwicklungsstufe verbleiben die Bestandteile des Adrenalsystems bei den Selachiern als sog. Suprarenalkörper. Endlich kann auch eine vollkommene räumliche Trennung vom Sympathicus eintreten, wobei die chromaffinen Körperchen als selbständige Gebilde ihre genetischen Beziehungen zum Sympathicus nur sehr undeutlich mehr erkennen lassen. Bei den Amphibien und Amnioten sind alle drei Sonderungsarten nebeneinander anzutreffen. Das Adrenalinsystem besteht hier aus Einlagerungen von chromaffinem Gewebe in die sympathischen Ganglien und Geflechte, aus Anlagerungen chromaffiner Körper an den Sympathicus und auch aus relativ autonomen Gebilden, wie die sog. Nebenorgane. Die geringe Neigung zur Selbständigkeit, welche die Organe des Adrenalsystems im allgemeinen auszeichnet, findet auch darin ihren Ausdruck, daß sich Teile desselben bereits in einer frühen Phase der Entwicklung anderen heterogenen Geweben, wie der Karotisdrüse und der einheitlichen oder diskontinuierlichen Zwischenniere, anlagern.

Die Entstehung der Nebenniere ist nur ein späterer Abschnitt der Entwicklungsgeschichte beider Systeme, der letzte genetische Vorgang, bei welchem eine **Vereinigung von Interrenal- und Adrenalgewebe** stattfindet. Es tritt dies, wenn wir von der bei den Teleostiern vorfindbaren teilweisen Vergesellschaftung beider Gewebe absehen, in ausgedehnterem Maße zum erstenmal bei den Amphibien in der Form in Erscheinung, daß von den sympathischen Ganglien losgelöste Gruppen eigenartiger Zellen entlang der Wand der Aorta ventral- und medianwärts wandern und die zu dieser Zeit bereits fertig gebildeten und bestimmt konfigurierten Interrenalkörperchen erreichen,

sich diesen nur anlagern, wie bei den Gymnophionen, oder sie auch teilweise oder ganz durchwachsen, wie bei den Urodelen und Anuren. Hier kommt also nicht eine Nebenniere, sondern eine Reihe von Nebennierenkörperchen zustande.

Bei den Reptilien und Vögeln ist der Entwicklungsgang ein völlig analoger. Zu der anfangs aus einzelnen Knötchen bestehenden, später zu einem abgeschlossenen Organ umgestalteten Zwischenniere gesellen sich sympathische Elemente und während der weiteren histogenetischen Ausbildung wird diese Verbindung eine innigere. Die Zwischenniere geht nahezu völlig in der Bildung der Nebenniere auf, denn die bei diesen Tieren selten vorkommenden akzessorischen Interrenalkörper können auch durch sekundäre Abtrennung vom Hauptorgan entstanden sein.

Bei den Säugern gelangen in der Zeit, wenn die schärfere Abgrenzung und histologische Differenzierung der Zwischennieren eingetreten ist, zu den Zellsträngen der Zwischennieren noch indifferente sympathische Elemente von der Hauptmasse der embryonalen Bauchgeflechte. Diese Zellen durchbrechen die Kapsel von der medialen Seite und wandern zwischen die Ballen und Stränge des Interrenalgewebes ein, behalten aber noch ihren geweblichen Zusammenhang mit dem Bauchsympathicus. Während in der außerhalb liegenden Masse sehr bald eine Differenzierung von Nervenzellen und chromaffinen Zellen bemerkbar ist, verharren die eingewanderten Zellen noch lange auf dem Urzustande. Durch die während des ganzen Embryonallebens fortdauernde Einwanderung wird das Interrenalgewebe derart von sympathischen Elementen durchsetzt, daß das Bild der Vogelnebenniere entsteht. Erst später, wenn die histologische und zytologische Umbildung des Interrenalgewebes zu der dreischichtigen Nebennierenrinde größtenteils vollendet ist, sind die eingedrungenen sympathischen Elemente in topographischem Sinne zum Nebennierenmarke geworden und haben auch durch die, etwa zu Anfang des vierten Monates eingetretene Chrombraunfärbung ihren späteren histologischen Charakter erlangt. Daß auch bei den Säugetieren nicht das gesamte Interrenalgewebe in die Nebennierenbildung einbezogen wird, ist durch das Vorkommen sog. akzessorischer Nebennieren, die keine Spur von chromaffinem Gewebe enthalten, bewiesen. Solche richtiger als akzessorische Interrenalkörper oder Beizwischennieren genannten Gebilde können aber nicht nur primär, durch Persistenz und nachträgliches Wachstum einzelner kaudalwärts gelegener Zwischennierenknospen entstanden sein, sondern können sich auch durch Absprengung vom Hauptorgan sekundär, entweder beim Einwuchern des sympathischen Gewebes oder infolge von zirkumskriptem Wachstum und Abschnürung durch Bindegewebszüge gebildet haben.

Daß überall dort, wo während der Embryonalentwicklung Teile des Interrenal- und Adrenalsystems in nahe topographische Beziehungen geraten, auch **echte akzessorische Nebennieren** oder Beinebennieren, d. h. Organe entstehen können, welche in ihrem Baue

Tabelle A. **Übersicht der Nebennierensysteme.**

Tierklasse		Interrenalsystem: Embryonale Zwischenniere	Interrenalsystem: Bleibendes Interrenalgewebe	Adrenalsystem
Wirbellose Tiere (Annelides)				Chrombraune Zellen in den Bauchmarkganglien *(Poll* und *Sommer).* Adrenalingehalt chem. u. physiolog. nachweisbar *(Biedl).*
Wirbeltiere Acrania (Amphioxus)		Nicht nachgewiesen		Nicht nachgewiesen
Anamnier	Cyclostomata (Rundmäuler)	Petromyzonlarven von 21—24 Tagen *(Poll):* Zwischennierenknospen in der Vornierengegend vom Glomus an kaudalwärts bis zum Ende des Pronephros.	Eine Reihe von Interrenalkörperchen von der Kopfnierengegend bis zur Schwanzregion in der Wand der hinteren Kardinalvene *(Giacomini).* Bei Bdellostoma kein Interrenalgewebe.	Eine Reihe von chrombraunen Körperchen vom 2. Kiemenpaar bis zum Schwanze entlang der Aorta und ihrer Seitenäste *(Giacomini).*
Anamnier	Selachii (Knorpelfische)	Scylliumembryo von 7 *mm* Länge *(Poll):* Zwischennierenknospen im ganzen Rumpfe vom Ende der Vornierengegend bis zur Kloake.	Squalides: Unpaare Interrenalkörper in Streifenform mit zerstreuten Fragmenten zwischen den Nierenenden. Rajides: Paarige assymmetrisch gelagerte rundliche Interrenalkörperchen und mehrere Teilstücke in derselben Region.	Paarige, in der ganzen Bauchhöhle den segmentalen Arterienästen der Aorta und den Ganglien des sympathischen Grenzstranges angeschlossene chrombraune Körperchen (Suprarenal bodies von *Balfour*), bei den Squaliden nahezu metamer, bei den Rajiden dismetamer angeordnet.
Anamnier	Ganoidei (Schmelzschupper)	Daten fehlen	Zahlreiche, in der Nähe oder in der Wand der hinteren Kardinalvenen und in der Nierensubstanz gelegene Interrenalkörperchen *(Giacomini).*	Chrombraune Zellen in der Wand der hinteren Kardinalvenen und der Venae renales revehentes von der Herzgegend bis zur Kaudalregion, mit den Ganglien des Sympathicus selten vereint *(Giacomini).*
Anamnier	Teleostei (Knochenfische)	Lophobranchier *(Srdinko):* Zwischennierenanlage an der Mesenterialwurzel, an den *Wolff*schen Gängen räumlich begrenzt. Larven sowie erwachsene Exemplare von Mureniden und anderen Spezies *(Giacomini):* 1. Kaudale Interrenalorgane (*Stannius*sche Körperchen) unpaar, zuweilen paarig am kaudalen Nierenende gelegen. 2. Kraniale Interrenalorgane, einzelne Körperchen am kranialen Rande der Kopfniere, den hinteren und vorderen Kardinal-(Jugular-)venen angelagert.		Chrombraune Zellen in der Wand der Kardinalvenen von den hinteren bis zu den vorderen (Jugular-)Venen. Zwischen die Läppchen des kranialen Interrenalorganes eingestreut *(Giacomini).* Teilweise Vereinigung mit der Interrenalsubstanz, Andeutung von wirklichen Nebennieren.
Anamnier	Dipnoi (Lurchfische)		Kein Interrenalgewebe nachweisbar (Protopterus annectens) *(Giacomini).*	Chrombraune Zellen in der ganzen Rumpfgegend an den Interkostalarterien, in der Wand der hinteren Kardinalvene und der Vena azygos dextra *(Giacomini).*

Tabelle B.

Übersicht der Nebennierensysteme.

Tierklasse		Interrenalsystem		Adrenalinsystem	
		Embryonale Zwischenniere	Bleibende freie Anteile	Zur Nebenniere vereinigte Anteile	Freie Anteile
Anamnier	Amphibia Gymnophiones	Zwischennierenanlage von der Gegend hinter der Vorniere an bis kurz vor der Kloake. (für Gymnophiones, Urodeles und Anura)	Einzelne Läppchen, die distalen Anteile der embryonalen Zwischenniere an der Bauchfläche der Niere.	Am medialen Rande der Nieren gelegene zusammenhängende Nebenniere aus proximalen Anteilen der embryonalen Zwischenniere und ventral oder dorsal gelegenen Strängen und Gruppen von chrombraunen Zellen bestehend.	Chrombraune Zellen als Zellnester oder Körperchen in den sympathischen Ganglien, längs der sympathischen Nerven und der großen Gefäße (Aorta und ihre Äste, Vena Cava, kaudaler Teil der Vena azygos). (für Gymnophiones, Urodeles und Anura)
	Urodeles		Zahlreiche Streifen und Inseln von Interrenalgewebe.	Ventral und median von der Niere, aus diskontinuierlichen Körperchen bestehende Nebenniere aus Interrenalgewebe und chrombraunen Zellen zum Teil nebeneinander gelagert, zum Teil innig verflochten.	
	Anura		Distale Anteile der embryonalen Zwischenniere.	An der Ventralfläche der Beckenniere gelegene einheitliche Nebenniere aus Interrenalgewebe und Zellsträngen von chrombraunen Zellen innig verflochten.	
Amnioten	Reptilia Lepidosaurii (Eidechsen, Schlangen)	Ausdehnung der ersten Anlage noch nicht bekannt *(Soulié)*.	Nur geringe Anteile als selbständige Beizwischennieren.	Zwischen der Vena Cava und der Keimdrüse, der Nierenvene anliegende einheitliche Nebenniere aus Interrenalgewebe und dorsalwärts angelagertem (Eidechsen), z. Teil eindringendem (Schlangen) chrombraunem Gewebe. Mark aus lipoiden Rindenzellen. Rinde aus chromaffinen Markzellen.	Chrombraune Körper längs der großen Bauchgefäße *(Wiesel)*, im Verlaufe des Sympathicus und an seinen Ganglien als Zellnester.

Amnioten	Hydrosaurii u. Chelonii (Krokodile u. Schildkröten)	Vom Schwanzende der Vorniere bis zum Schwanzende der Keimdrüsenanlage vom 6.—14. (15.) Spinalknoten *(Poll)*.	Bei Testudo mauretanica *(Pettit)*: Kleine Inseln von Interrenalgewebe auf der ventralen Nierenfläche.	In der Nähe der Keimdrüsen, der Vena renalis efferens anliegende einheitliche Nebenniere aus Interrenalgewebe und chrombraunen Geweben in ziemlich inniger Durchflechtung.	Chrombraune Körper längs der großen Bauchgefäße *(Wiesel)*, im Verlaufe des Sympathicus und an seinen Ganglien als Zellnester.
	Aves (Vögel)	Zwischennierenanlage (nach 78 Stunden beim Hühnchen) von der Gegend der Vorniere, längs des Mesonephros bis zur Anlage der Keimdrüse *(H. Rabl)*.	Beizwischennieren noch nicht bekannt.	An der Seite der Vena cava, am oberen Nierenpole und in der Nähe der Keimdrüse gelegene einheitliche Nebenniere aus innig durchflochtenem Interrenalgewebe (System der Hauptstränge) und chrombraunem Gewebe (System der Intermediärstränge). Echte akzessorische Nebenniere *(Kose)* (Beinebenniere) aus abgetrennten Interrenalknospen und aus chrombraunem Gewebe entstanden.	Chrombraune Zellen in die Ganglien und Nerven d. Sympathicus eingelagert. Freie chrombraune Körper in den Wänden der Abdominalgefäße, am Hilus des Ovariums, an der Kapsel des Hodens, in den Restorganen der Urniere. Karotisdrüse *(Kose)*.
	Mammalia (Säugetiere)	Menschl. Embryo 25 Tage 6 *mm* Länge *(Soulié)*. Zwischennierenanlage jederseits v. d. Mesenterialwurzel, etwas kaudalwärts vom Kopfende der Urniere entlang d. *Wolff*schen Körpers bis zur Keimdrüsenfalte. Kaudalwärts gelegene Unterzone.	Beizwischennieren: 1. In der Nebennieren- und Nierenregion, 2. im Retroperitonealraum (unterer Nierenpol, Vena spermatica interna), 3. in der Genitalregion, *a)* beim Manne am Samenstrang, zwischen Hoden und Nebenhoden, im Hoden und Paradidymis, *b)* beim Weibe im Ligamentum latum, an der Tube und den Ovarien. I. Durch Absprengung beim Wachstum entstanden. II. Autonom aus der kaudalen Unterzone hervorgegangen.	Nebenniere aus Interrenalgewebe (Rindensubstanz) und sekundär eingewandertem chrombraunen Adrenalgewebe (Marksubstanz). Seltener Befund: Echte akzessorische Nebenniere (Beinebenniere) im Sonnengeflecht *(Delamare)*, im Plexus pampiniformis *(d'Ajutolo)* aus Beizwischenniere und embryonal eingewanderten chrombraunen Zellen. In der Paradidymis und dem Paroophoron Neugeborener *(Aschoff)* Nebeneinanderlagerung von Interrenalkörper und chrombraunem Körper.	Beim Neugeborenen: Kleinere und größere Gruppen chrombrauner Zellen in den Grenzstrang- und Plexusganglien. Freie chrombraune Körperchen (Paraganglien *Kohn*) am distalen Nierenpol, an den Abgangsstellen der Baucharterien, [Nebenorgane des Sympathicus *(Zuckerkandl)*], am Urogenitalsystem, an den sympathischen Geflechten, speziell im Ligamentum latum, im Herzen *(Wiesel)*. Spätere Rückbildung der Paraganglien an den Gefäßen. Karotisdrüse (Paraganglion intercaroticum *Kohn*).

völlig den Nebennieren mit Rinden- und Marksubstanz entsprechen, ist demnach nur selbstverständlich; allerdings liegen bisher nur spärliche Angaben über solche Befunde vor.

Die vergleichende Embryologie erbringt somit den genetischen Beweis für **zwei selbständige Nebennierensysteme** im Tierkörper, zeigt aber andererseits eine in der Phylogenese stetig zunehmende und inniger werdende Vereinigung derselben. Angesichts dieser Tatsache taucht die Frage auf, ob durch diese Verschmelzung nur ein morphologisch einheitliches Organ entstanden ist oder ob wir in der Verbindung der zwei heterogenen Systeme auch den Ausdruck einer engeren funktionellen Zusammengehörigkeit beider und in der Nebenniere vielleicht eine funktionell höhere Organeinheit erblicken sollen.

Die physiologische Forschung, deren Aufgabe es war, diese Frage zu beantworten, stand von vornherein einem anatomisch abgeschlossenen Organ gegenüber und konnte sich zunächst nur mit der Funktion der Nebennieren beschäftigen.

Die Tabellen auf den Seiten 329—331 geben eine Übersicht der Nebennierensysteme in allen Tierklassen. Die Tabelle A bringt die vorliegenden spärlichen Angaben über die wirbellosen Tiere, sowie über die Wirbeltiere bis einschließlich der Lurche und berichtet beim Interrenalsystem neben den bleibenden Verhältnissen auch über die embryonale Zwischenniere. Die Tabelle B, die höher als die Lurche stehenden Wirbeltiere umfassend, zeigt das Verhalten der embryonalen Zwischenniere, dann die bleibenden freien Anteile des Interrenalsystems auf der einen und des Adrenalsystems auf der anderen Seite, endlich die in der Nebenniere, eventuell in echten akzessorischen Nebennieren zur Vereinigung gelangten Abschnitte beider Systeme.

Morphologie und Entwicklungsgeschichte der Nebennierensysteme des Menschen und der Säugetiere.

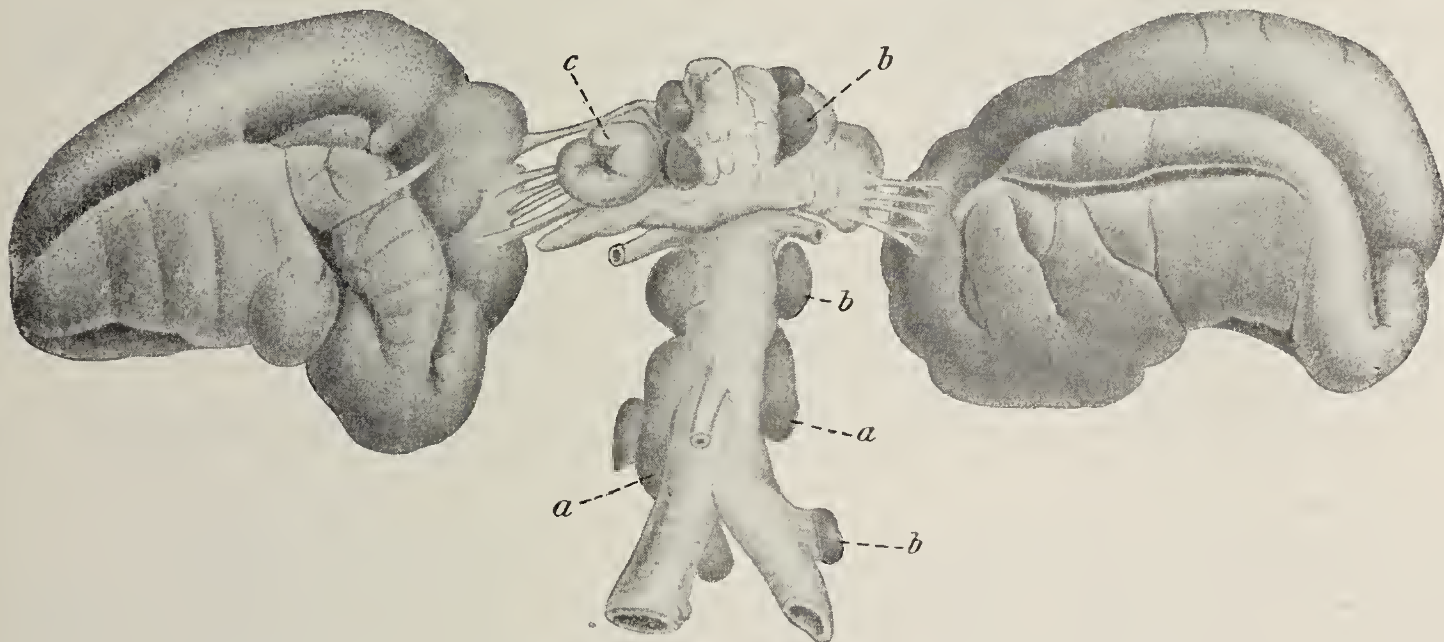
Anatomie der Nebenniere. Die Nebennieren, Glandulae suprarenales, sind bei allen Säugetieren paarige, in der Bauchhöhle retroperitoneal in der Nähe des oberen Nierenpoles gelagerte, zuweilen diesem aufgesetzte, von einer Bindegewebshülle umschlossene Organe, welche in Form und Größe in den einzelnen Ordnungen ziemlich große Variationen aufweisen. Außer der ersten vergleichenden anatomischen Untersuchung von *F. Meckel* (1806) liegt nur eine alle Säugetierklassen umfassende Arbeit von *A. Pettit (g)* vor. Genauere makroskopisch anatomische Daten besitzen wir über die Nebenniere des Menschen und jener Säugetiere, welche zu Versuchszwecken benützt werden.

Nur beim Menschen und den Primaten sind die Nebennieren an den oberen Nierenpol angelagert; doch folgen sie den häufigen Lageveränderungen der Nieren nicht. Bei den meisten Säugetieren sind die topo-

graphischen Beziehungen zur Niere keineswegs so innige, es treten vielmehr solche zur Vena cava auffälliger in Erscheinung. Besonders gilt dies für die rechte Nebenniere, welche nahezu bei allen Mammalien der Vena cava mehr oder weniger innig anliegt und den Lageveränderungen dieses Gefäßes folgt. Die linke Nebenniere liegt im allgemeinen weiter von der Hohlvene, doch tritt sie bei manchen Arten mit ihr in Kontakt. Die beiden Nebennieren sind weder in bezug auf Höhe, noch in ihrem Verhältnis zur Medianlinie symmetrisch gelagert. Die rechte Nebenniere liegt ebenso wie die rechte Niere mehr kranialwärts und näher zur Medianlinie als die linke.

Die Nebennieren des Menschen liegen mit ihren kaudalen, etwas ausgehöhlten Flächen dem oberen Nierenpole helmartig auf und sind durch Bindegewebszüge mit der fibrösen Nierenkapsel lose verbunden. Der Form nach (Fig. 84) sind sie flache Körper mit zwei großen, annähernd ventral-

Fig. 84.



Nebennieren des neugeborenen Menschen in natürlicher Größe nach *Pende*.
a = Nebenorgane des Sympathicus *(Zuckerkandl)*. *b* = chromaffine Körper im Plexus solaris und an der Arteria iliaca. *c* = Beizwischenniere im Plexus solaris.

und dorsalwärts gerichteten, zuweilen gefurchten Seitenflächen, welche kranialwärts in einer stumpfen Kante ineinander übergehen, am kaudalen Rande konkav begrenzt und durch eine schwache konkave Grundfläche miteinander verbunden sind. Der Grundriß entspricht annähernd einem an der Spitze abgerundeten Dreiecke mit etwas konkaver Basis. Die rechte Nebenniere ist gewöhnlich schmäler und flacher, hat aber einen größeren Ventrikeldurchmesser als die linke. Bis zum dritten Embryonalmonat besitzen beide Nebennieren die Form einer Linse, erst später erlangen sie ihre definitive trianguläre Form.

Die Größe unterliegt individuellen Schwankungen. Bemerkenswert ist zunächst der Einfluß der Rasse, indem nach zuverlässigen Angaben die Nebennieren der Neger auffallend größer und pigmentreicher sein sollen. Unzweifelhaft ist der Einfluß des Alters auf die Größe der

Nebennieren. In den ersten Fötalmonaten übertrifft die Nebenniere an Größe beträchtlich die Niere, im sechsten Monate ist sie nur mehr halb so groß wie die Niere, beim Neugeborenen ist das Verhältnis 1 : 3, beim Erwachsenen 1 : 28. Nach *Scheel (a)* sinkt das Gewicht der Nebenniere während des ersten Lebensjahres, um vom 1.—2. Jahre an zu steigen, also von derselben Zeit an, wo die Nebennieren morphologisch ihre Reife erlangt haben. Das Gewicht nimmt im Kindesalter gleichmäßig zu, ungefähr vom 21.—30. Jahre an hält es sich das ganze Leben hindurch einigermaßen konstant, ohne daß eine senile Atrophie eintritt. Nach *Sabrazés* und *Husnot (a)* sollen die Nebennieren im Greisenalter hypertrophieren. Nach *Orth* ist die Breite der normalen Nebenniere des Erwachsenen 40—55 *mm*, ihre Höhe 20—35 *mm*, ihre Dicke 2—8 *mm*. Das Gewicht beträgt 4·8 bis 7·3 *g*.

Goldzieher (b) gibt nach Messungen an 50 Fällen folgende Durchschnittsmaße an:

Rechte Nebenniere

49 *mm* transversaler- 33 *mm* vertikaler- 9 *mm* Dicken-Durchmesser

Linke Nebenniere

50 „ transversaler- 32 „ „ 9 „ „

Pende (e) fand in 100 Leichen das Gewicht beider Nebennieren zwischen 7 *g* und 20 *g* schwankend (Maximalgewicht von 20 *g* bei einem an Lungentuberkulose verstorbenen 24jährigen Neger).

Nach *Scheel* beträgt das Durchschnittsgewicht der Nebennieren

	männlich	weiblich
bei Neugeborenen	4·7 *g*	5·0 *g*
„ Kindern unter einem Jahr . .	3·3 „	4·0 „
„ Erwachsenen	11·2 „	10·6 „

Der Ernährungszustand ist ohne Einfluß auf das Nebennierengewicht. Abgesehen von schweren pathologischen Alterationen wird das Gewicht der Nebennieren durch eine größere Blutfülle, insbesondere aber durch eine bei febrilen Erkrankungen und Intoxikationen auftretende ödematöse Schwellung wesentlich erhöht. Nach *Scheel* beträgt das Durchschnittsgewicht ödematöser Nebennieren bei Männern 12·3 *g*, bei Frauen 12·2 *g*. Das Gewicht beider Organe ist fast immer ungleich. *Delamare (a)* fand bei 28 Wägungen 16mal die linke Nebenniere schwerer als die rechte.

Die Nebenniere ist von einer mäßigen Fettschicht umlagert und von einer straffen fibrösen Kapsel, welche ohne Verletzung des Organs nicht abziehbar ist, umgeben. Die Oberfläche ist nicht glatt, sondern erscheint durch zahlreiche subkapsulare Körnchen wie granuliert und ist überdies von zahlreichen verschieden langen und tiefen Furchen durchzogen. Die Ventralfläche zeigt nahe der Basis eine als Hilus bezeichnete, ziemlich tiefe Furche, in welcher die größten Blut- und Lymphgefäße ein- und

austreten. Die Farbe der Nebenniere ist von außen gelbrötlich bis gelbbräunlich. Die Konsistenz ist derb-elastisch, jener der Milz vergleichbar.

An der Schnittfläche lassen sich schon mit freiem Auge durch die Färbung zwei verschiedene Anteile unterscheiden: ein peripherer, deutlich radiär gestreifter, faseriger, derber Teil von graugelber bis tongelber Farbe, die Rinde, und ein zentraler, weicher Teil, gewöhnlich heller als die Rinde, grauweiß mit einem Stich ins Rötliche, zuweilen infolge der zahlreichen weiten blutgefüllten Venen dunkelrotbraun gefärbt, das Mark. An der Grenze von Rinde und Mark, noch zur ersteren gehörig, liegt ein im höheren Alter dunkelbraun pigmentierter Streifen, die intermediäre Zone *Virchows*. Bei der als Leichenerscheinung eintretenden Loslösung der Rinde vom Mark entsteht oft in der Nebenniere eine mit schmutzig dunkelbraunem Brei, dem Atrabile der alten Autoren, erfüllte zentrale Höhle. Nach *Husnot* sieht man diese zentrale Höhlenbildung bei an akuten Infektionskrankheiten Verstorbenen, infolge der hiebei eintretenden starken Hyperämie der Nebennieren. Die Durchmesser der zwei, bzw. drei Zonen der Nebenniere sind überaus variabel. Die Marksubstanz ist im unteren Pole am mächtigsten, während der obere Pol manchmal keine Marksubstanz enthält. Beim Erwachsenen betragen nach *Goldzieher* die Durchschnittsmaße an drei Schnittflächen vom unteren Pole an gezählt in *mm*

	Rinde	Pigmentzone	Mark	Pigmentzone	Rinde
I.	2	Linie	4	Linie	2
II.	2	bis	2	bis	2
III.	2	0·5 *mm*	1	0·5 *mm*	2

Neuestens hat *Parodi (c)* eine Methode angegeben, um die Breite der Nebennierenmarksubstanz in den einzelnen Schnitten graphisch darzustellen und auf diese Weise über die Gesamtheit des in der Nebenniere enthaltenen Markgewebes Aufschluß zu gewinnen. Er konnte nachweisen, daß bei Individuen hohen Alters die Nebennierenmarksubstanz eine Rückbildung erfährt, die mit einer Hypertrophie der Rinde einhergeht.

Die Gefäßversorgung der Nebennieren ist eine überaus reichliche. Die arteriellen Gefäße entspringen als viele (bis zu 20) kleine Stämmchen im allgemeinen in drei Gruppen: 1. der Hauptmasse nach aus der Aorta abdominalis, als Arteriae suprarenales mediae, welche an der ventralen Fläche im Hilus eintreten; 2. aus der Arteria phrenica, bzw. Arteria coeliaca, als Arteriae suprarenales superiores, welche zum oberen Pol und dem lateralen Rande des Organes hinziehen, und 3. aus der Arteria renalis, als Arteriae suprarenales inferiores, welche im schrägen Verlauf die basale Fläche erreichen. Diese Arterien bilden an der Oberfläche der Nebenniere ein reichlich verästeltes Netz, aus welchen einzelne Zweige (Arteriae perforantes, *Srdinko*) direkt in das Mark eindringen, der größte Teil jedoch subkapsulär in den oberflächlichen Rindenschichten in ein reichliches Kapillarnetz sich auflöst.

Die venösen Abfuhrgefäße der Nebenniere bilden an der Oberfläche des Organs ein dichtes Gefäßnetz, sammeln sich dann mit jenen aus dem Inneren zur Vena suprarenalis centralis, welche links in die Vena renalis, rechts direkt in die Vena cava mündet. Hier sei bereits erwähnt, daß nach französischen Autoren *(Tuffier, Quénu* und *Léjars)* das perirenale, die Fettkapsel der Niere versorgende venöse Gefäßnetz nicht nur direkte Zweige in die Vena suprarenalis, sondern auch einzelne Gefäßschlingen von der Oberfläche der Nebenniere in das Innere entsendet, welche sich dort kapillar auflösen und ein schwaches Analogon der bei den Vögeln und Reptilien bekannten Venae suprarenales advehentes (Nebennieren-Pfortader) bilden sollen.

Die Lymphgefäße der Nebenniere sind in neuester Zeit von *Kumita* (unter *Hesse*s Leitung) genau untersucht worden. Nach diesem Autor bilden die ganz oberflächlichen, dicht unter dem Peritoneum liegenden Lymphgefäße der rechten Niere und Nebenniere gemeinsam Kapillarnetze, welche hie und da Äste in das Peritoneum senden. Die abführenden Lymphstämme verlaufen an der Oberfläche der Fettkapsel und alle aus der Niere und Nebenniere heraustretenden Lymphgefäße münden meist in eine Drüse, welche am rechten Rande der Vena cava, oberhalb der Einmündungsstelle der Vena renalis dextra gelegen ist. Die aus der rechten Nebenniere kommenden tieferen Stämme queren die Cava und münden in einige, unterhalb der Vena renalis gelegenen Drüsen. Die abführenden Stämme der linken Nebenniere münden meist in die oberhalb der Vena renalis sinistra liegende Drüse. Die tieferen, aus der linken Nebenniere herauskommenden Lymphstämme verlaufen zunächst mit der Vena suprarenalis, kreuzen dann die Vena renalis sinistra und münden in Drüsen, welche am linken Rande der Aorta abdominalis gelegen sind.

Die Nebennieren sind mit Nerven so reich versorgt wie kaum ein zweites Organ des Körpers. Der Reichtum an Nerven verschaffte ihnen die Bezeichnung Nervendrüsen *(Luschka). Kölliker* konnte bis zu 33 feine Nervenstämmchen auf jeder Seite antreffen. Die Nervenfasern stammen aus verschiedenen Quellen. Zunächst gelangt vom Nervus splanchnicus, bevor dieser in das Ganglion semilunare eintritt, ein Ast zur Nebenniere. Die meisten Nervenfasern stammen aus dem Plexus coeliacus und bilden ein als Plexus suprarenalis bezeichnetes sekundäres Geflecht, das durch Fäden aus dem Plexus phrenicus und renalis verstärkt wird. Aus dem Nebennierengeflecht gelangen die Nerven hauptsächlich zum medialen Rande und zur basalen Fläche des Organs, wo sie eindringen.

Hier wäre das makroskopisch anatomische Verhalten der Nebennieren bei den gebräuchlichen Versuchstieren zu erwähnen. Bei Hunden und Katzen trifft man die rechte Nebenniere nach Durchtrennung des Ligamentum hepatorenale dem rechten Rande der Hohlvene innig anliegend und zumeist durch eine quer auf der ventralen Fläche verlaufende Vene in zwei Lappen geteilt. Die leichter zugängliche linke Nebenniere liegt in dem von der Vena renalis mit der Hohlvene gebildeten Winkel, in einiger

Entfernung von den Gefäßen. Sie hat zumeist eine ovale Gestalt, zeigt aber nicht selten gleichfalls zwei winkelig miteinander verbundene Lappen. Die Nebennieren älterer Katzen enthalten oft Kalkeinlagerungen. Die arteriellen Gefäße sind feine Äste der Aorta, welche am medialen Rande in die Nebenniere eintreten, die Vena suprarenalis mündet mit kurzem Stamme in die Vena lumbalis.

In der Ordnung der Nagetiere ist die besondere Größe der Nebenniere hervorzuheben. Beim Kaninchen liegt die dreikantig pyramidenförmige rechte Nebenniere der Hohlvene innig an, das rundliche, abgeplattete linke Organ liegt in dem von der Nierenvene und Hohlvene gebildeten Winkel, einige Zentimeter von der Niere entfernt. Beim Meerschweinchen ist die linke Nebenniere prismatisch mit abgerundeten Kanten und sitzt dem oberen Nierenpole mit breiter Basis auf. Die rechte Nebenniere berührt zwar auch die Niere, steht aber in innigem Kontakt mit der Hohlvene. Bei der Ratte und Maus stellen die Nebennieren kleine rundliche Körper dar, welche ziemlich weit von der Hohlvene, nahe dem oberen Nierenpole liegen und eine relativ lange Vena suprarenalis haben. Beim Igel und beim Maulwurf liegt die oblonge linke größere Nebenniere dem medialen oberen Nierenende an, und ihre Gefäße münden in die Vena renalis. Die rechte Nebenniere liegt viel weiter kranialwärts an der Hohlvene, fast ganz an der dorsalen Wand, vom Gefäße nahezu vollkommen bedeckt. Beim Schaf liegt die linke Nebenniere in dem stumpfen Winkel, welchen die linke Nierenvene mit der Hohlvene bildet, der ersteren innig an, die längliche, zylindrische rechte Nebenniere berührt die Hohlvene und die Niere.

Die Größe der Nebenniere variiert bei den verschiedenen Tierarten. Nach *Cuvier* [zitiert nach *Pettit (g)*] beträgt das Verhältnis des Gewichtes der Nebenniere zu jenem der Niere bei

Phoca	1 : 150
Lama	1 : 100
Tiger	1 : 48
Beuteltier	1 : 45
Pferd	1 : 30
Meerkatze	1 : 16
Ratte	1 : 12
Meerschweinchen . .	1 : 8—5

Nach *Pende* ist das Nebennierengewicht auch nach dem Alter und dem Körpergewicht variabel. Er fand das Verhältnis zwischen Nebennierengewicht und Körpergewicht

bei neugeborenen Katzen 120 g Gewicht	1 : 2400
„ erwachsenen „ 1300 g „	1 : 6000
„ neugeborenen Ratten 50 g „	1 : 2000
„ erwachsenen „ 165 g „	1 : 3000
„ alten „ 228 g „	1 : 4500
„ erwachsenen Meerschweinchen 500—600 g Gewicht	1 : 2700
„ Kaninchen 500 g Gewicht	1 : 5000

Histologie der Nebenniere. Rinde. Von der bindegewebigen Hülle der Nebenniere dringen teils dickere, Gefäße und Nerven führende Balken, teils zarte Züge von Bindegewebe radiär gegen das Zentrum des Organes vor. In einiger Entfernung von der Kapsel senden sich diese Balken und Lamellen quere und schräge Verbindungszüge zu und grenzen dadurch eine äußere Rindenzone ab. In dieser, seit *Arnold (c)* als Zona glomulerosa bezeichneten Rindenschichte werden von den vertikalen und außen bogenförmig miteinander verbundenen Bindegewebszügen längliche Fächer von 20—40—60 μ Breite abgegrenzt, die durch Querzüge in kleinere, rundliche Räume geteilt werden, in welchen die Parenchymzellen liegen. Im mittleren Teile der Rinde verlaufen die Bindegewebsbalken mehr gestreckt in radiärer Richtung, grenzen parallele Räume ab, in welchen nur einzelne, Kapillaren führende Bindegewebssepta in querer und schräger Richtung vorhanden sind (Zona fasciculata *Arnold*). Weiterhin werden die Bindegewebszüge immer zarter und lösen sich in der Nähe der Markgrenze in ein Netz feinster Bindegewebsfasern auf (Zona reticularis *Arnold*), in dessen Maschen die einzelnen Parenchymzellen liegen. An der Markgrenze treten dann wieder einige stärkere tangential verlaufende Bindegewebszüge auf. (Siehe farbige Abbildungen.)

In den von den Bindegewebszügen gebildeten Fächern, welche durch feinere, quer und schräg verlaufende Sepimente in kleinere oder größere Maschen geteilt werden, liegen die Rindenzellen nicht, wie von *Ecker* beschrieben, in Form von Blasen oder Drüsenschläuchen, sondern beim Menschen, wie bei Tieren typisch als durchaus solide Zellstränge ohne inneren Hohlraum, als die Rindenzylinder *Köllikers*. Diese zumeist aus einer Zellreihe, bisweilen auch aus zwei, drei nebeneinander gelegenen Zellreihen bestehenden Zellstränge verlaufen in der äußeren Schichte gerade oder bandartig gewunden und endigen an den queren Bindegewebszügen der Kapsel, oder sie können auch bogenförmig umbiegen und ineinander übergehen. In der mittleren Rindenschichte sind diese Zellzylinder entsprechend den länglichen Bindegewebsmaschen in gestreckt radiären Reihen angeordnet. Nach innen gehen die Stränge in ein aus einer Zellreihe bestehendes Netzwerk über, in dessen Lücken die feinen Kapillaren verlaufen. Die anfangs rundlichen Maschen des Netzes werden gegen das Mark zu in radiärer Richtung abgeplattet.

Entsprechend den Änderungen in der Anordnung des Bindegewebsgerüstes und der Zellstränge ist auch die Form und Größe der Zellen in den einzelnen Schichten eine verschiedene. In der äußeren Zone haben die Zellen im allgemeinen eine geringere Größe und verschiedene Gestaltungen. In der menschlichen Nebenniere sind es zumeist polygonale Zellen, welche in tangentialen Flächenschnitten in rundlichen Ballen und von Bindegewebe rings umgebenen Zellnestern zusammenlagern. In der mittleren Schichte nehmen die Zellen an Größe bedeutend zu, zeigen eine rundlich-polygonale, zuweilen in der Richtung der Stränge verlängerte Form und liegen zu mehreren im Querschnitt des Stranges nebeneinander. Gegen die innere

Schichte werden die Zellen wieder etwas kleiner und zeigen kubische oder polyedrische Formen, die aber in den innersten Zellsträngen oft in längliche übergehen.

Das zwischen den Zellsträngen der Rinde verlaufende Bindegewebe ist der Träger der zahlreichen Kapillaren und Venen, welche in der äußeren Zone ziemlich weit, in den inneren Zonen besonders zahlreich zwischen den Strängen dahin ziehen. Eigentliche Arterienstämme sind in der Rinde nicht zu finden. Die Rindenzellen sitzen den dünnen, aus einem Endothel und zuweilen noch einer zarten Bindegewebsmembran bestehenden Gefäßwänden direkt auf.

Die Anordnung des Rindenparenchyms ist in der Hauptsache bei allen Säugetieren die gleiche, nur in bezug auf Form, Größe und Anordnung der Rindenzellen kommen Varietäten vor. Bei manchen Tierarten fehlt die Zona glomulerosa. Die Form der Rindenzellen ist nur beim Menschen eine polygonale, bei den meisten Säugern sind die Zellen der äußeren Zone lang und schmal, zylindrisch. Die schönsten Rindenzylinder finden sich beim Pferd und Hund (siehe farbige Abbildung). Hier erscheinen auf Flächenschnitten öfters als geschlossene Ringe sich präsentierende Zellbalken, welche eine große Ähnlichkeit mit schlauchförmigen Drüsen aufweisen.

Die sowohl vom Standpunkte der normalen, als auch der pathologischen Histologie wichtige Frage, ob es eine Lumenbildung in den Rindenzellverbänden gibt, ist neuerdings von *O. Stoerk (c)* eingehend erörtert worden. Er konnte zeigen, daß normalerweise keine freien Räume im Bereiche der schleifenförmig angeordneten Rindenzylinder vorkommen. Man kann zuweilen Konfigurationen antreffen, welche das Bild von Lumenformationen vortäuschen können. Wenn nämlich durch stärkere Blutfüllung der Nebennieren Extravasationen in der äußersten Rindenschichte entstanden sind, kommt es zur Abhebung des Zellstranges vom gefäßführenden Bindegewebe und so zu Bildern, welche namentlich, wenn das ausgetretene Blut nicht als solches nachweisbar ist, eine täuschende Ähnlichkeit mit einem Drüsenquer- oder -schiefschnitt aufweisen, die noch dadurch verstärkt wird, daß durch Kompression des Zellinhaltes eine scheinbare Basalstellung der Kerne eintritt. *Stoerk* kommt auf Grund seiner Befunde zu dem von *Askanazy (d)* übrigens bestrittenen Schlusse, daß in der Nebennierenrinde eine echte Drüsenbildung weder physiologisch, noch pathologischerweise (Hypertrophie, Adenom) vorkommt.

Das wichtigste strukturelle Merkmal der Rindenzellen bilden die fettähnlichen, lipoiden Körnchen, die sogenannten Rindenkörner. Die nähere Besprechung der chemischen Natur dieser Granula folgt später, hier möge nur ihr Verhalten bei der histologischen Untersuchung kurz geschildert werden.

Wenn man die Rinde einer menschlichen oder tierischen Nebenniere in frischem Zustande in physiologischer Kochsalzlösung zerzupft, erhält man eine körnige Masse, in welcher neben einzelnen gut erhaltenen polygonalen, mit Körnchen erfüllten Zellen eine überaus große Anzahl frei-

liegender, schwach gelblicher, stark glänzender, doppeltbrechender Kügelchen von 1—4 μ Größe liegen. An einzelnen Stellen fließen diese Körnchen zusammen und bilden zum Teil sogenannte Myelinformen, zum Teil größere Tropfen. Größere Tropfen erhält man besonders auf Zusatz von Eisessig, konzentrierten Mineralsäuren oder 33%iger Kalilauge, während dieselben Säuren oder Kalilauge verdünnt keine Veränderung bewirken. Die Kügelchen werden von Fettlösungsmitteln (Äther, Chloroform, Xylol, am langsamsten durch Alkohol) aufgelöst, in diesen Lösungen erscheinen auf Wasserzusatz wieder größere Tropfen. Die Rindenkörner werden durch Fuchsin, Methylenblau und andere ähnliche Farbstoffe nicht gefärbt, sie lassen sich jedoch durch die Fettfarbstoffe (Alkanna, Sudan III, Scharlach R) intensiv färben. In Überosmiumsäure werden diese Körnchen intensiv schwarz. Die osmierten Körnchen lösen sich aber unter Hinterlassung einer diffus braunen Färbung in den Zellen, wenn die Präparate nachträglich mit Alkohol, Chloroform oder Xylol behandelt und in Kanadabalsam oder Bergamottöl aufgehellt eingeschlossen werden. Wochenlang bleiben sie geschwärzt in Nelkenöl und noch besser in Glyzerin.

Werden Nebennierenstücke fixiert und dafür Sorge getragen, daß bei der weiteren Behandlung der Stücke und Schnitte keine energischen Fettlösungsmittel (Äther, Chloroform, Alkohol) in Anwendung kommen, dann kann man die Rindenkörner durch Fettfärbungsmittel in schönster Weise darstellen. Am besten eignen sich hiezu Gefrierschnitte von formalingehärteten Objekten, welche in Sudan III oder in Scharlach R die rotgefärbten Rindenkörner zeigen. Es ist aber hervorzuheben, daß in solchen Gefrierschnitten die Rindenkörner bei der nachträglichen Osmierung (Einlegen auf 24 Stunden in *Altmann*s Gemisch) im Gegensatz zum gewöhnlichen, sofort geschwärzten Fett sich bräunen und erst bei nachfolgender Alkoholeinwirkung sich schwärzen. Aus den osmierten Nebennierengefrierschnitten werden die braunen Körner von Bergamottöl sofort, sehr rasch von Äther und Xylol, weniger rasch, doch innerhalb einer Viertelstunde von Chloroform und Petroläther gelöst. Werden die osmierten Körnchen mit Alkohol bis zur Schwarzfärbung behandelt (24 Stunden), dann werden diese sekundär geschwärzten Rindenkörner von Bergamottöl nach wie vor komplett rapid gelöst, von den anderen Fettlösungsmitteln viel weniger. Äther und Xylol lösen sie noch nach längerer Einwirkung, Petroläther und Chloroform nicht mehr.

Die besten Fixationsmittel für die zytologische Untersuchung der Nebennierenrinde bilden außer Formalin, Formalin-*Müller* und *Zenker*scher Flüssigkeit die osmiumhaltigen Gemische. Die Rindenkörner werden auch in diesen primär nur gebräunt, erst sekundär durch Alkoholeinwirkung geschwärzt. Bei der weiteren Behandlung muß aber darauf geachtet werden, daß Äther und Xylol nicht in Anwendung kommen. Man verwendet daher am besten Paraffineinbettung durch Petroläther, beziehungsweise Chloroform, wobei keine Lösung der osmierten Körnchen stattfindet. Die Schnitte dürfen aber nicht in Xylol aufgehellt und in Kanadabalsam eingeschlossen

werden, denn in diesen Reagentien werden die Rindenkörner sehr bald in großem Ausmaße gelöst. Nach einigen Tagen findet man nur mehr wenig osmierte Rindenkörner, zumeist diffus braun gefärbte Rindenzellen, während die Fettkörnchen gewöhnlicher Fettzellen schwarz gefärbt werden. In Nelkenöl halten sich die Körnchen wochenlang. Am besten ist das Aufhellen und Einschließen in Glyzerin oder in einer gesättigten Lösung von Kalium aceticum.

Außer den lipoiden Rindenkörnern lassen sich schon in den embryonalen Nebennieren *Altmann*s fuchsinophile Granula sehr gut färben *(Plečnik).* Es sind runde Granula von der Größe der osmierten Körner, welche mehrschichtig und konzentrisch um den Kern so angeordnet sind, daß die kleinsten dem Kerne zunächst liegen. In der Zellperipherie werden sie von der Schichte der osmierten Körner umgeben. Dort, wo bei einer Anordnung der Rindenzellen in Haufen an den zusammenstoßenden Zellflächen keine Rindenkörner liegen, sieht man im Fuchsinpräparate diese Partien dicht mit fuchsinophilen Granulis erfüllt. Für eine Umwandlung dieser Granula in osmierbare Rindenkörner finden sich keine Anhaltspunkte. Durch Äthereinwirkung auf die Schnitte werden nicht nur alle osmierten Rindenkörner, sondern auch ein großer Teil der fuchsinophilen Granula gelöst, andere widerstehen der Äthereinwirkung *(Plečnik).*

Nach *Mulon (u)* sind in der Nebennierenrinde (übrigens auch in der Marksubstanz) des Meerschweinchens mit den Methoden von *Benda* und *Regaud* Mitochondrien (Fadenkörner im Zytoplasma) nachweisbar, welche mit den sog. siderophilen Granulationen identisch, wahrscheinlich aus ungesättigten Fettsäuren bestehen dürften.

Endlich enthalten die Zellen der Nebennierenrinde noch Pigment. Dieses ist in der innersten Rindenzone, in der Zona reticularis schon bei gewöhnlicher Kernplasmafärbung ohne weiteres in Form gelblicher Körnchen zu sehen. Es färbt sich mit *Heidenhain*s Eisenhämatoxylin schwarz, mit *Unna*s polychromem Methylenblau und nach Glyzerinätherdifferenzierung tief grasgrün. Bei dieser Färbung heben sich bereits geringe Pigmentmengen gegen die blauen Kerne und das ungefärbte Plasma ab. Die Objekte dürfen aber vorher nicht in osmiumhaltigen Flüssigkeiten gelegen sein. Bei der Fixierung in *Altmann*s Gemisch verliert das Pigment die gelbe Farbe, wird schmutziggrünlich und ist von den tiefschwarzen Rindenkörnern leicht zu unterscheiden. In embryonalen Nebennieren ist kein Pigment vorhanden; *Plečnik* fand dasselbe in geringer Menge bei einem 6 Tage alten Kinde.

Das Pigment kommt sowohl in Rindenkörner führenden, als auch freien Zellen vor. Extrahiert man osmierte Schnitte mit Äther und färbt sie mit Eisenhämatoxylin, so erscheinen in der Reticularis an Stelle der osmierten schwarzen Körner große helle Lücken, in dem wabigen Netz der Zellen aber die tiefschwarz gefärbten Pigmentkörner. Dieses Netzwerk entspricht nach *Dostojewsky* nicht der Filarmasse, sondern stellt das ganze Zytoplasma dar. Die Rindenkörner liegen also in den Plasmawaben, die Pigmentkörner im Plasma selbst *(Plečnik).* Nach *Mulon (o, p)* steht das

Pigment mit den Fettkörnern in funktioneller Beziehung. Die Menge des Pigments nimmt auf Kosten des Fettes im Alter, bei Erschöpfungszuständen und bei der nach einseitiger Epinephrektomie eintretenden Hyperfunktion beträchtlich zu.[1])

Mark. Allseits von der Rindensubstanz umschlossen liegt das Nebennierenmark. Seine Abgrenzung gegenüber der Rinde ist variabel. Bei manchen Tierarten, z. B. der Maus, ist die Rindenmarkgrenze eine einheitliche, in sich geschlossene Fläche, bei anderen ist diese Grenze durch Berge und Täler unregelmäßig gestaltet. In wieder anderen Fällen reichen vielfach Inseln von Rindengewebe in die Marksubstanz hinein, und umgekehrt findet man auch Stränge und Zapfen von Mark in der Rindensubstanz verstreut. (Siehe farbige Abbildungen.)

Das Nebennierenmark besteht aus Strängen und Ballen von Zellen, welche, von einem zarten bindegewebigen Gerüste zusammengehalten, ein weitmaschiges Netz bilden. Überall liegen die Parenchymzellen innig den Blutgefäßen an und sind selten noch durch zarte bindegewebige Umhüllungen, zumeist nur allein durch die Endothelmembran von dem Lumen der Kapillaren oder der venösen, eventuell sinusartig erweiterten Gefäße getrennt.

Die Markzellen sind polygonal, unregelmäßig geformt oder sternförmig, 16—36 μ groß, mit exzentrisch gelagerten, bläschenförmigen chromatinarmen Kernen und zeigen eine besondere Affinität zu basischen Farbstoffen, namentlich Hämatoxylin. Bei Behandlung mit Eisenchlorid geben diese Zellen eine Grünfärbung (*Vulpian*sche Reaktion) und sind insbesondere durch die von *Henle* entdeckte Eigenschaft, sich mit chromsauren Salzen gelb bis braun zu färben, gekennzeichnet. Sie werden daher als chrombraune (phaeochrome) oder chromaffine Zellen bezeichnet. Die Chromreaktion ist nur am frischen Gewebe nachweisbar und verschwindet postmortal auffallend rasch, so daß die Chromierung der Zellen schon nach 12 oder maximal 30 Stunden nicht mehr gelingt. Als geeignete Fixationsflüssigkeiten können Kaliumbichromatformalin-Gemische *(Kohn, Wiesel)* oder *Zenker*-Formolgemisch *(Helly)* benützt werden, in welche die Objekte in möglichst frischem Zustande eingebracht werden sollen.

Das Zellprotoplasma der lebenden chrombraunen Zellen enthält äußerst feine, bei manchen Tierarten gröbere Granula teils in dichter Lagerung, teils in lockerer Anordnung, die nicht so stark lichtbrechend sind, als Fettkörnchen, sich in Wasser und Alkohol lösen, aber in Äther, Eisessig, sowie in ätherischen Ölen und Xylol unlöslich ist. Die Granula sind im Nativpräparate kaum deutlich, sie färben sich auch nach keiner Methode befriedigend, am besten noch mit Eisenhämatoxylin blaßgrau. In ungefärbtem Zustande sind sie noch am deutlichsten in *Müller*-Formol- oder Osmiumpräparaten erkennbar. Bei Anwendung der *Zenker*schen Fixa-

---

[1]) Neuestens leitet *Mulon (y)* die Pigmentkörner der Nebennierenrinde von den Mitochondrien ab.

tion gelingt es auch zuweilen eine gute Eosinfärbung zu erzielen. Diese Granula haben eine gewisse Verwandtschaft zu Kernfarbstoffen. Mit *Ziehl*-scher Lösung färben sie sich blaßrosa, nach *van Giesons* Methode lackfarben, mit Methylenblau-Eosin mauvefarben, mit *Unna-Pappenheims* Methylengrün-Pyroningemisch grünlich.

Die feinen Granula sind in erster Reihe die Träger der für das Adrenalin charakteristischen Eisenchlorid- und Chromreaktion. Mit Eisenchlorid erhält man allerdings im mikroskopischen Präparate keine einwandfreien Bilder, mit chromhaltiger Fixationsflüssigkeit (Chromformol) bekommt man aber eine charakteristische Gelb- bis Braunfärbung dieser Körnchen, die sich aber weder auf alle Zellen, noch in der einzelnen Zelle auf alle Granula gleichmäßig erstreckt.

Für die von *Ciaccio (d)* vertretene Ansicht, daß die Granula zweierlei Art sind, daß sie sich zunächst mit Chrom bräunen und dann erst in den eisengrünenden Zustand umbilden, der somit das Endprodukt der Sekretion darstellt, sind weder genügende Beweise, noch mit Rücksicht darauf, daß das Adrenalin selbst beide Reaktionen gibt, zwingende Gründe vorhanden.

Außer den feinsten Granulis wurden noch andere Zelleinschlüsse beschrieben, so Pigmentkörnchen, lipoide Körnchen usw. *O. Stoerk* und *v. Haberer (a)* haben das Vorkommen von großen Stäben und keilförmigen Granulis, die sich mit Eisenhämatoxylin schwärzen und in einer eigenartigen Anordnung im Zellprotoplasma vorkommen, nachgewiesen, doch ist die Beziehung dieser Zelleinschlüsse zu dem Sekretionsprozeß und damit ihre biologische Bedeutung noch keineswegs klar.

Der Sekretionsvorgang des Adrenalins soll nach *O. Stoerk* und *v. Haberer* so vor sich gehen (siehe die farbigen Abbildungen), daß die feinen Granula das chrombraune Sekret bereiten, sich damit zunehmend stärker beladen und von einer gewissen Sekretionshöhe ab dasselbe an das intragranuläre Plasma abgeben. Dieses Zellplasma, das sich durch starke Basophilie auszeichnet, wird mit chrombraunem Sekret durchtränkt und gibt in diesem Stadium auch die diffuse Eisenchloridreaktion. Auch der Kern der Adrenalogenzellen, welcher durch seine Chromatinarmut und seine eigenartige Lage an jener Zellfläche, welche von dem angrenzenden Blutgefäße abgekehrt ist, gekennzeichnet ist, gibt zuweilen die Chromreaktion, so daß auch der Kern mit Sekret durchtränkt erscheinen kann.

Bei einem gewissen Sättigungsgrad des Zellinhaltes mit dem Sekrete beginnt die Diffusion desselben durch die Zellmembran und Kapillarwand in das Blut. Damit verschwindet allmählich die Chromreaktion in dem Zellplasma und in den Granulis, und die Produktion beginnt dann von neuem. Nach dieser Schilderung gehört das Adrenalsystem seinem Sekretionsvorgange nach in die Gruppe der meroendokrinen Drüsen *(Poll)*.

Die von den Zellen in die Blutbahn abgegebene Substanz ist dann durch ihre Gelbbraunfärbung in den Kapillaren deutlich nachzuweisen. Sie erinnert in ihrer trägen Löslichkeit im Serum und in ihrem mikroskopi-

schen Aussehen in mancher Beziehung an schleimartige Sekretionsformen. Diese Substanz ist für die Nebennierenmarkgefäße charakteristisch, kommt weder in den Rindengefäßen, noch in anderen Gefäßen vor. Diese durch ihre eigenartige Lichtbrechung auch im Nativpräparate unterscheidbare Substanz wurde schon früher [*Gottschau (b), Biedl (d)*] im Venenblute der Nebenniere als eine plastische Masse gesehen. Man hielt allerdings irrtümlicherweise die in dieser amorphen Masse eingelagerten Körnchen für das eigentliche Sekret. Wie *Stoerk* und *v. Haberer* zeigen, sind diese hellglänzenden Körnchen mit den chrombraunen Granulis nicht identisch, doch ist ihre funktionelle Bedeutung bisher nicht klargelegt.

Als feststehend kann betrachtet werden, daß das Produkt der adrenalogenen Zellen in flüssiger Form in die Blutbahn gelangt. Es dürften auch nicht, wie *Stilling* vermutet hat, die zahlreichen und ansehnlichen Lymphgefäße, sondern die Venen die Fortbewegung des dickflüssigen Sekretes besorgen. Die Vena suprarenalis ist der wahre Ausführungsgang der Marksubstanz der Nebenniere.[1])

Blutzirkulation und Nerven der Nebenniere. Durch die vorzügliche Arbeit von *Flint (b)* und die Untersuchungen von *Srdinko (f, g)* sind wir über die Zirkulation in der Nebenniere der Säugetiere genau unterrichtet. Korrosionspräparate des Venensystems der Nebennieren von *Landau (a, d)* lieferten weitere Ergänzungen.

Ein großer Teil der in die Nebenniere eindringenden Arterien löst sich in der Rindensubstanz zu einem Kapillargeflecht auf, das in den bindegewebigen Septis, der Anordnung dieser entsprechend, in der Zona fasciculata gestreckt verläuft und in der Reticularis netzförmig angeordnet erscheint. Das Blut gelangt erst nach dem Durchfließen der ganzen Rinde in weite, sinusartige Räume der Marksubstanz, umspült in den Kapillaren die chromaffinen Zellen und sammelt sich erst dann in kleineren und größer werdenden Venenstämmchen, welche alle in die große Zentralvene münden. Auch die die Nebennierenkapsel und die angrenzenden Teile der Zona glomulerosa versorgenden Arterienäste (und vielleicht auch die venösen Zufuhrbahnen) lösen sich in Kapillaren auf, die sich zu den Venae revehentes sammeln.

Ein gewisser Teil der arteriellen Gefäße, die Arteriae perforantes *(Srdinko)*, gelangen nach Durchbohrung der Rinde direkt in die Markschichte und lösen sich erst dort in Kapillarzweige auf, die gleichfalls die Zellstränge begleiten und ihr Blut zuletzt auch in die große Abfuhrvene

[1]) *Dewitzky* studierte neuestens die histologischen Vorgänge bei der Adrenalinsekretion in den Nebennieren des Pferdes. Er fand die Markzellen mit feinen Granulis, den Sekretbildnern, erfüllt. Das eigentliche Sekret tritt in Form größerer und kleinerer homogener Körnchen und Klümpchen auf. Bei der Färbung mit Kresylviolett und Alkoholdifferenzierung findet sich das Sekret in Form grünlicher Massen im Protoplasma der Markzellen, zwischen Zellen in den Blutgefäßen und Lymphräumen, durchtränkt aber auch die Bindegewebsfasern und ergießt sich zwischen die Maschen des Stützgewebes. Postmortal findet auch eine Imbibition der Gefäßwände und der Nervenfasern statt.

abgeben. Diese der Marksubstanz angehörigen Eigengefäße sind auf die sekundäre Einwanderung des Adrenalgewebes in die Zwischenniere während des Embryonallebens zurückzuführen.

Die Verteilung der Nerven in der Nebenniere, welche von *Dogiel (b)* eingehend studiert wurde, erfolgt in der Weise, daß ein Teil der Nerven schon in der Kapsel ein dichtes Netz bildet, von welchem Fasern entlang der Bindegewebssepten und mit den Gefäßen in die Rinde gelangen und dort mit länglichen Verdickungen zwischen den Zellsträngen endigen, ohne jemals zwischen die Zellen eines Stranges einzudringen. Viel zahlreicher und mächtiger sind die Nervenfasern der Marksubstanz, welche dortselbst ein reichliches Geflecht bilden, dessen Verästelungen als feinste Fasern zwischen die Zellen eindringen und diese in Form von Endkörbchen *(Dogiel)* oder den *Meissner*schen Körperchen analogen Bildungen *(Fusari)* umfassen. In jenen Zellen, welche den Venen direkt aufliegen, konnten die Nervenfasern bis zu der Venenwand verfolgt werden.

In der Nebenniere finden sich ferner teils entlang der Nerven, teils im Mark an der Rindenmarkgrenze, zuweilen auch in der Zona fasciculata vereinzelte, sowie in kleineren oder größeren Gangliengruppen vereinigte Nervenzellen vom Typus der multipolaren sympathischen Ganglienzellen mit Neuriten und Dendriten, die sich in der Nähe anderer Ganglienzellen netzförmig verästeln, aber zu den eigentlichen Markzellen in keinerlei Beziehung treten.

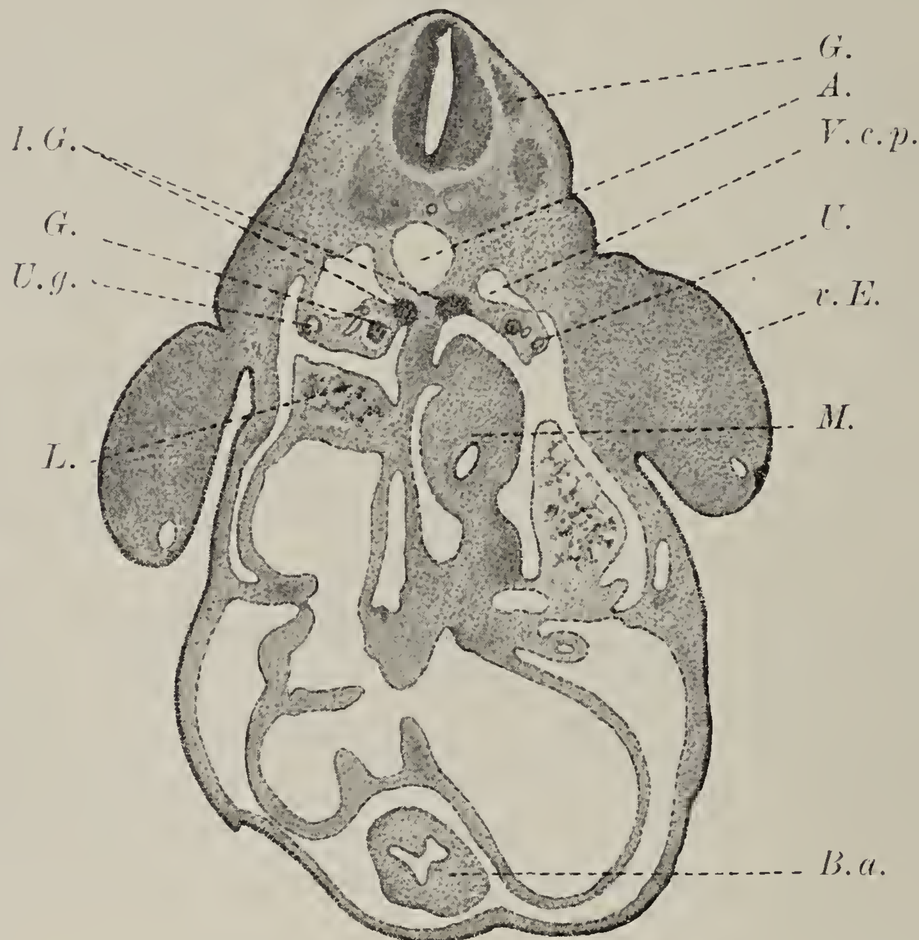
Im bindegewebigen Stroma der Nebenniere trifft man endlich neben elastischen Fasern[1]) und glatten Muskelfasern noch kleinere Anhäufungen von Lymphozyten, zuweilen auch eosinophile Leukozyten und insbesondere in senilen Organen Plasmazellen und Makrophagen *(Sabrazés* und *Husnot)*.

Entwicklungsgeschichte. Wie bereits erörtert, ist die Organogenese der beiden die Nebennieren bildenden Organsysteme: des Interrenal- und Adrenalsystems, bei allen Tieren die gleiche. Die dem Interrenalsystem angehörige Nebennierenrinde entsteht als Zwischenniere aus dem Mesoderm und zeigt sich in der ersten Anlage beim 25 Tage alten 6 *mm* langen menschlichen Embryo (Fig. 85) beiderseits der Gekrösewurzel, etwas kaudalwärts vom Kopfende der Urniere, in dem Raum ventral und lateral von der Aorta, medial von der Vena cardinalis posterior, in der Form rundlicher oder eiförmiger Zellhaufen, von denen einige noch mit dem Coelomepithel zusammenhängen. *Wiesel (e, f)* fand bei einem 9 *mm* langen menschlichen Embryo die Zwischenniere als eine 1 *mm* lange diffuse Zellanhäufung an der medialen Seite des *Wolff*schen Körpers frei im Stützgewebe liegend. Während der Weiterentwicklung wird das Organ durch

[1]) Auf die wichtige Rolle des elastischen Gerüstes des Markes als Träger des gesamten Gefäßsystems in diesem Organabschnitte weist *Dewitzky* neuestens besonders hin. Er vermutet, daß dieses elastische Maschenwerk die Aufgabe habe, die Gefäße offen zu erhalten.

eine zarte Kapselanlage gegen die Umgebung schärfer abgegrenzt ($12\frac{1}{2}$ *mm* langer Embryo). Ferner erscheint der Charakter der rundlichen Zellen besser ausgeprägt, die zunächst noch ungeordnet dicht nebeneinander liegen, dann aber (14 *mm* langer Embryo) sich zu Zellsträngen zu ordnen beginnen (Fig. 86).

Fig. 85.

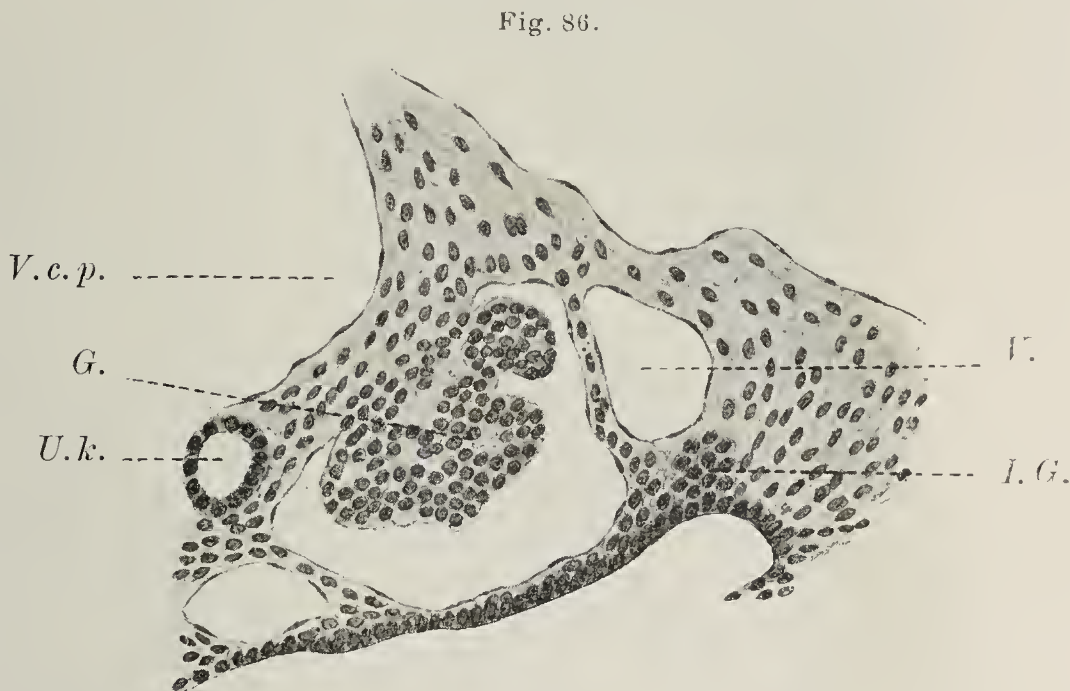


Querschnitt durch einen 25 Tage alten, 6 *mm* langen menschlichen Embryo nach *Soulié*.
A. = Aorta. *V.c.p.* = Vena cardinalis posterior. *M.* = Magen. *L.* = Leber. *B.a.* = Bulbus aortae. *U.* = Urniere. *U.g.* = Urnierengang. *G.* = Glomerulus. *v.E.* = vordere Extremität. *I.G.* = Interrenalknospen (Zwischennierenknospen).

Zur selben Zeit entwickelt sich aus dem Ektoderm das Adrenalsystem als ein Derivat des Sympathicus. Über den Entwicklungsgang desselben sind wir durch die Untersuchungen von *Kohn (i)* genau unterrichtet. Die erste Anlage der chromaffinen Zellen erscheint im Bauchgeflecht und erst später an den übrigen Stellen des Sympathicus. Der Bauchplexus ist zwar schon bei einem $11\frac{1}{2}$ *mm* langen menschlichen Embryo gut ausgeprägt, läßt aber selbst bei $14\frac{1}{2}$ *mm* Länge noch keine histologische Sonderung erkennen. Bei größeren Embryonen finden sich im Sympathicus Zellen mit wenig Protoplasma und stark färbbarem Kern, welche von *Wiesel* als Bildungszellen des Sympathicus, von *Poll* als Sympathogonien bezeichnet wurden und von denen die sympathischen Ganglienzellen und die chromaffinen Zellen abstammen. Bei einem $19\frac{1}{2}$ *mm* langen Embryo bilden die zu chromaffinen Zellen werdenden Zellen (Phaeochromoblasten *Poll*) hellere Gruppen, die sich nicht wie die Sympathoblasten zu kleinen, von Nerven umkreisten Haufen ordnen, sondern bereits eine netzförmige Anordnung aufweisen. Man findet sie einerseits in den paarigen Ganglienhaufen zu Seiten der Aorta und andererseits besonders reichlich in einer großen unpaaren Zellmasse, welche am distalen Ende der Zwischenniere liegt. Bei einem Embryo von 27 *mm* Länge sind Vorläufer der chromaffinen Elemente bereits in allen Abschnitten des Sympathicus aufzufinden: im ganzen Grenzstrang, sowie in allen großen Plexusganglien bis hinab zur Teilungsstelle der Aorta. Bei einem noch größeren, 44 *mm* langen Embryo kann man dann zwei

Hauptzüge des embryonalen chromaffinen Gewebes unterscheiden, den Grenzstrangzug, der längs der Wirbelsäule vom Hals bis zum Steiß reicht und im wesentlichen nur kleinere Zellmassen umfaßt, und den Bauchgeflechtszug, der unterhalb des Zwerchfells beginnend zwischen den Zwischennieren längs der sympathischen Geflechte an der Aorta schwanzwärts zieht. In diesem mächtigen zweiten Hauptzuge lassen sich regelmäßig zwei Reihen, eine mediale und eine laterale unterscheiden. Die mediale Reihe beginnt in der Höhe des kaudalen Poles der Nebenniere, erstreckt sich teils median, teils jederseits neben der Medianlinie bis an die Teilungsstrecke der Aorta, bildet auf dieser Strecke die ansehnlichsten Körperchen aus und setzt sich dann noch weiter in Form von kleineren Körperchen an der Wirbelsäule bis fast zur Steißspitze fort. Die laterale Reihe reicht von der medialen Fläche der Nebenniere, wo sie ziemlich große Körper enthält, bis zu den Keimdrüsen herab, besteht aber an keiner Stelle aus einer zusammenhängenden Masse, sondern nur aus einer Kette größerer und kleinerer Körperchen, die durch den fortlaufenden Zug der sympathischen Geflechte verbunden sind. Beim Embryo von 50 *mm* nähert sich die Anordnung und Verbreitung der Paraganglien schon in hohem Maße den definitiven Zuständen. Bei einem 90 *mm* langen menschlichen Embryo haben sich die hellen Zellen bereits zum Teil in chromaffine Zellen umgewandelt, die nunmehr positive Chromreaktion geben, während ein anderer Teil der ursprünglichen Sympathogonien zu sympathischen Ganglienzellen geworden ist.

Fig. 86.

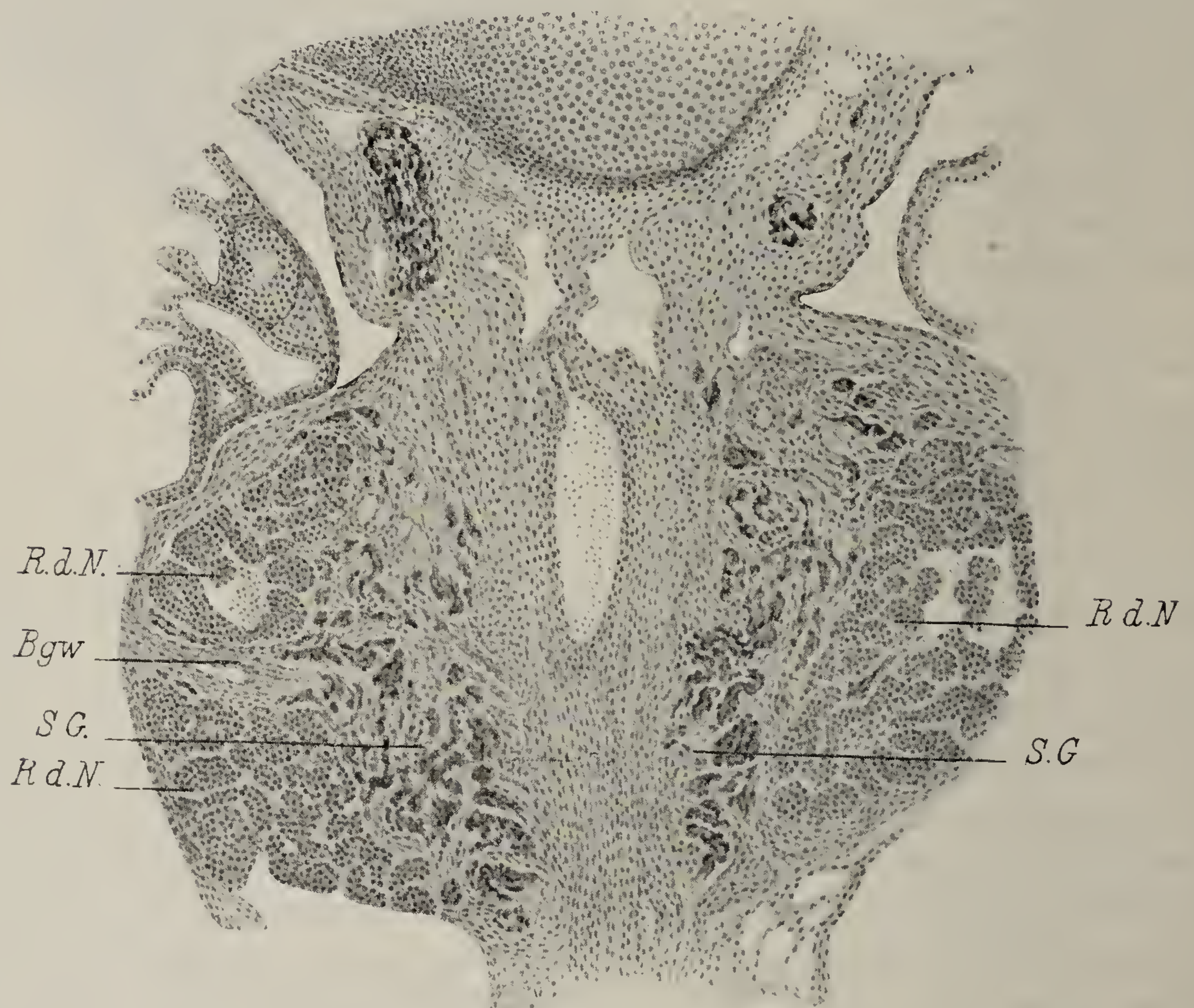


Schnitt durch einen 7 *mm* langen Embryo von Talpa europaea nach *Soulié*. *V.* = Vene. *V.c.p.* = Vena cardinalis posterior. *U.k.* = Urnierenkanälchen. *G.* = Glomerulus. *I. G.* = Interrenalknospen (Zwischennierenknospen).

Die Ausbildung der einheitlichen Nebenniere vollzieht sich folgendermaßen: Beim menschlichen Embryo treten etwa in der 5. Woche, zur Zeit, wo die Zwischenniere schon histologisch differenziert ist, sympathische Elemente an diese heran, bei einem Embryo von 12½ *mm* Länge zieht ein zellreicher Faserstrang des Bauchgeflechtes dicht medialwärts an der Kapsel der Zwischenniere vorbei dem Becken zu. (Fig. 87, Schnitt durch die Nebennierenanlage eines Schweineembryo von 4 *cm* zeigt den Sympathicus mit seiner Ganglienanlage an der medialen Seite der Nebennieren-

rinde ohne Beziehung zur letzteren. Links sieht man durch die Rindenanlage einen breiten Bindegewebsstreifen ziehen, welcher das Organ in zwei Abschnitte teilt.) Etwa in der sechsten Woche, bei einem Embryo von 16 *mm* Länge sieht man bereits, daß einzelne Ballen von 4—6 Sympathogonien nebst Nervenfasern die Kapsel des kranialen und mittleren Abschnittes der Zwischenniere durchbrechen und in das Organ zwischen die Stränge der interrenalen Zellen einwandern (Fig. 88 und 89). Bei einem 19 *mm* langen Embryo dringt ein zweiter Zug von Sympathogonien in das Schwanzende der Zwischenniere ein. Beim Embryo von 27 *mm*

Fig. 87.



Schnitt durch die Nebennierenanlage eines Schweineembryo von 4 *cm* Länge. Nach *Wiesel*. Vergrößerung 60 : 1.
R.d.N. = Rinde der Nebenniere. *S. G.* = Sympathicusganglien. *Bgw.* = Bindegewebe.

Länge haben einzelne der eingewanderten Sympathogonien bereits den Charakter von Phaeochromoblasten erlangt. Diese Umbildung der in die Zwischenniere eingedrungenen Elemente erfolgt etwa zwei Wochen später, als die des Bauchgeflechtes *(Kohn)*. Die Einwanderung von sympathischen Bildungszellen dauert nur einige Zeit an, die eingewanderten Elemente schieben sich immer mehr zentral, so daß in gewissen Stadien die ganze epitheliale Zwischenniere von künftigen Markzellen durchsetzt ist (Fig. 90 und 91).

Fig. 88.



Schnitt durch die Nebennierenanlage eines 17 *mm* langen menschlichen Embryo in der Höhe des Abganges der oberen Gekrösarterie. Nach *Wiesel.* Vergrößerung 85 : 1.
A. = Aorta. *S.* = Sympathicus. *S.B.* = sympathische Bildungszellen. *R.* = Anlage der Nebennierenrinde.

Fig. 89.



Schnitt durch die Nebenniere eines Schweineembryo von 7 *cm* Länge. Nach *Wiesel.* Vergrößerung 60 : 1.
S. G. = sympathisches Ganglion. *M.S.* = Marksubstanz. *R.* = Rinde.
Ein großer Teil der Ganglionanlage eben im Durchtreten begriffen; ein Teil liegt noch außerhalb der Rindensubstanz, der andere ist schon im Inneren.

Inzwischen erfolgt der morphogenetische Ausbau der ursprünglich gleichförmigen Zwischenniere zu der dreischichtigen Nebennierenrinde und die zytologische Differenzierung der interrenalen Zellen, in welchen die Lipoidkörnchen beim Embryo von 50 *mm* Länge durch Osmiumschwärzung schon nachweisbar sind. Beim Embryo von 95 *mm* Länge erreichen die am frühesten eingewanderten Zellen bereits das Zentrum der Nebenniere, sind dort zunächst noch durch große interrenale Partien voneinander geschieden, welche nach und nach immer mehr aus dem Zentrum verdrängt werden. Die sympathischen Bildungszellen nehmen zunächst in den peripheren Partien, später auch in den zentralen immer mehr Plasma auf, werden zu Phaeochromoblasten und im Beginn des vierten Monats erfolgt ihre Reifung zu fertigen Markzellen, indem sie sich mit Chromsalzen braun zu pigmentieren beginnen (Fig. 92). Die Einwanderung neuer Bildungszellen, deren Ausreifung sowie ihre zentrale Lokalisation dauern aber noch während der ganzen weiteren Embryonalzeit an.

Fig. 90.



Schnitt durch die Nebenniere eines Schweineembryo von 7 *cm* Länge. Nach *Wiesel*. Vergrößerung 70 : 1. *S. G.* = sympathisches Ganglion. *N.* = Nerv. *Mb.* = Ballen von Markgewebe. *Z. f.* = Zona fasciculata.

Während die Entwicklung der Nebenniere der Fleischfresser im allgemeinen jener des Menschen völlig gleicht, tritt bei den Insektenfressern zu dem Einwandern einzelner Sympathicusmassen noch ein anderer Modus der Nebennierenmarkbildung hinzu, welcher bei den Nagetieren den nahezu alleinigen darstellt. Große zusammenhängende Abschnitte des Bauchsympathicus werden abgetrennt und schieben sich in toto wie ein Pfropf von dem kaudalen Pole aus in eine trichterförmige Öffnung der Zwischenniere hinein. Beim Kaninchen bleibt das Nebennierenmark zeitlebens mit dem an der Aorta gelegenen großen chromaffinen Körper in Kontinuität.

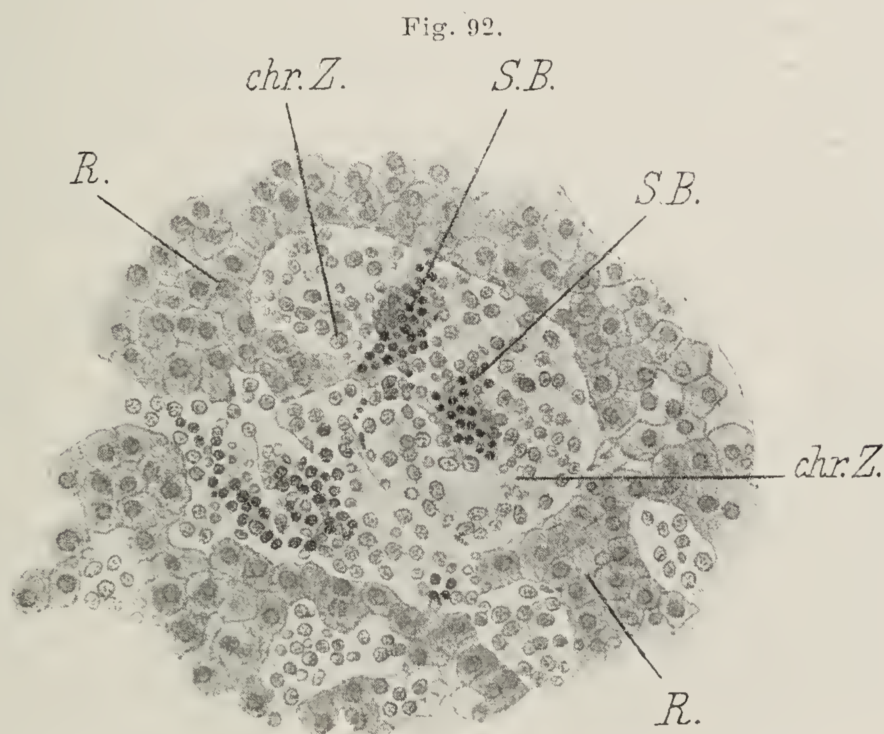
Nach *Wiesel* sind aber die Einwanderungsprozesse beim Menschen mit der Beendigung der Embryonalperiode keinesfalls abgeschlossen. Noch

Fig. 91.



Dasselbe Objekt wie in Fig. 90 in der Vergrößerung 200 : 1. Nach *Wiesel*.
N. = Nerv. *Mb.* = Ballen von Markgewebe. *R.* = Rindenzellen.

Fig. 92.



Aus der Nebennierenanlage eines 95 *mm* langen menschlichen Embryo. Nach *Wiesel*. Vergrößerung 150 : 1.
R. = Rindenzellen. *S. B.* = sympathische Bildungszellen.
chr. Z. = chromaffine Zellen.

beim Neugeborenen dauert die Einwanderung von sympathischen Elementen fort und wenn auch bei weitem die größte Menge der sympathischen Elemente im Zentrum gruppiert ist, so finden sich doch einerseits Rindenzellen zwischen den zentralen Markzellen, sowie andererseits chrombraune Zellen und ihre Vorformen in Form von Strängen und Ballen in der Rinde bis an ihre Peripherie hin. Während der ganzen Kindheit, ungefähr bis zur Pubertät, wächst noch Bildungsmaterial nach und erst ungefähr nach diesem Abschnitte ist die definitive Markbildung vollendet.

Am Ende des dritten Fötalmonates hat die Nebenniere bereits jene topographischen Beziehungen, welche dem ausgebildeten Organ zukommen. Zu dieser Zeit sind die Nebennieren noch größer als die Nieren. Über das Verhalten der Nebenniere in den späteren Stadien des Embryonallebens sind wir durch die Studien von *Husnot* genauer unterrichtet. Nach diesem Autor hat die Nebenniere

bei Embryonen			
von 3 Monaten	einen Höhendurchmesser von	5 *mm*,	Breitendurchmesser von 3 *mm*
„ 4 „	„ „ „	$8^1/_2$ *mm*	„ „ 3 „
„ 6 „	„ „ „	11 „	„ „ 8 „
„ 7 „	„ „ „	16 „	„ „ 8 „
„ 8 „	„ „ „	19 „	„ „ 9 „
bei Neugeborenen	einen „ „	21 „	„ „ 9 „

In die spätere Embryonalzeit fällt auch die stärkere Entwicklung des Bindegewebsstromas und die zytologische Differenzierung der Rindenzellen in die für die einzelnen Schichten charakteristische Lipoidanordnung. Der Reichtum an Lipoidkörnchen nimmt immer mehr zu und erreicht sein Maximum erst nach der Geburt in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres.

Die Entwicklung des Gefäßapparates der Nebenniere ist von *Flint (b)* an Schweineembryonen, die Entwicklung des Arteriensystems neuestens von *Luna (b)* an menschlichen Embryonen studiert worden. Solange die Zwischenniere ein selbständiges Organ ist, wird sie von einem einfachen Kapillargeflecht durchzogen, dessen Blut durch ein erweitertes Gefäß, die erste Anlage der Zentralvene, abgeführt wird. Die Ballen von einwandernden sympathischen Bildungszellen werden von besonderen kleinen Arterien versorgt, die dem Kapselnetze entstammen und sich in Kapillaren auflösen, welche mit den Rindenkapillaren anastomosieren. Die letzteren gestalten sich zu venösen Zweigchen um, die das Blut der Markballen aufnehmen. Durch das Einwandern der Ballen werden die zuführenden Arteriolen zu langen Gefäßen ausgezogen, welche die Rinde ohne Verästelung durchsetzen (Arteriae perforantes).

Der arterielle Kreislauf der Nebenniere beim Menschen fängt im zweiten Lunarmonat an sich zu einem selbständigen Kreislauf zu entwickeln, der von der Zirkulation des Mesonephros unabhängig ist; im Anfang des dritten Monats ist er schon in den Hauptanteilen ausgebildet. In der ersten Hälfte des zweiten Monats entstehen zuerst die arteriellen Gefäße, die von der Aorta ihren Ursprung nehmen. Zuletzt entsteht die obere Nebennierenarterie und in diesem Stadium treten auch vom Truncus coeliacus stammende Nebennierenzweige auf.

Über die Entwicklung des nervösen Apparates der Nebenniere fehlen bisher eingehende Untersuchungen.

Das histologische Verhalten der Nebenniere in verschiedenen Lebensaltern. Die Struktur der Nebenniere unterliegt auch im Verlaufe des extrauterinen Lebens nicht unbeträchtlichen Änderungen, die von *Husnot* zum erstenmal näher studiert worden sind.

Eigenartig und charakteristisch sind die Umbildungen, welche die Nebennieren bei Kindern während des ersten Lebensjahres erfahren, auf welche *Thomas (a, d)* im Jahre 1911 als Erster aufmerksam gemacht hat. Die Nebennieren der Neugeborenen sind noch nicht vollkommen ausgebildet und bestehen zum größten Teil aus Rinde. Bei der makroskopischen Besichtigung lassen sich zwei Zonen unterscheiden, eine helle, schmale, periphere und eine breite, dunkle, blutgefüllte, feuchtglänzende, innere. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich die äußere Schichte ausschließlich, die innere fast ausschließlich als Rinde. Die Elemente der ersten sind nach dem Typus der Fasciculata, die der letzteren etwa nach jenem der Reticularis angeordnet, während die Marksubstanz nur in Form von kleinen, um die Venen herumgelagerten Komplexen anzutreffen ist. Im Laufe des ersten Lebensjahres gehen die zentral gelegenen Rindenpartien zugrunde, indem eine starke Blutzufuhr zu den Kapillaren stattfindet und die parenchymatösen Elemente sich rückbilden. An ihrer Stelle findet sich dann eine Mark und Rinde trennende Bindegewebszone, die allmählich von der um diese Zeit mächtig proliferierenden Marksubstanz substituiert wird. Am Ende des ersten Lebensjahres, zuweilen erst im zweiten und dritten Jahre, schließt dieser eigenartige Prozeß ab und die Marksubstanz erscheint als der relativ am besten entwickelte Teil der Nebenniere der Kinder.

Die Befunde von *Thomas* sind von *Elliott* und *Armour*, sowie von *Kern* bestätigt und erweitert worden. *Kern* konnte in den nach der Geburt eintretenden Veränderungen vier charakteristische Perioden feststellen. Die erste, innerhalb des ersten Lebensmonates auftretende, besteht in der starken Kapillarhyperämie der innersten Rindenschichte nebst den ersten Merkmalen der Degeneration der Zellen in dieser Zone. In der zweiten, vom 2. Monat bis fast zum Ende des ersten Jahres dauernden Periode ist die fettige, kolloide und vakuoläre Degeneration und Atrophie der Rindenzellen am deutlichsten. In der dritten Periode, am Ende des ersten Lebensjahres, ist neben den degenerativen Erscheinungen eine Zunahme des interstitiellen Bindegewebes eingetreten, das in Form einer Kapsel die Marksubstanz umgibt. In der vierten Periode, vom Ende des ersten Lebensjahres bis zum Aufhören des Wachstums, verschwindet allmählich die bindegewebige Kapsel, die Marksubstanz erfährt eine stärkere Entwicklung und tritt mit der Rinde in direkten Kontakt. Erst weitere Untersuchungen können Aufschluß geben, ob dieser Umbau der kindlichen Nebenniere einen normalen Vorgang darstellt und welche physiologische Bedeutung demselben zuzuschreiben wäre. Bei Tieren konnte *Kern* analoge Veränderungen nicht antreffen. [1])

Während der späteren Wachstumsperiode verharrt die Nebenniere nach *Husnot* in einer strukturellen Ruhe und zeigt bei Kindern im

---

[1]) Über das Fehlen dieser Degenerationserscheinungen bei Ratten berichtet neuestens auch *Dewitzky*.

Alter von 8 Jahren und später eine auffallende strukturelle Regelmäßigkeit. Die Marksubstanz nimmt an Ausdehnung progredient zu. In der Pubertät hat sie ungefähr die gleiche Größe wie die Rindensubstanz. Auch beim Erwachsenen ist, wenn man von den Veränderungen während der Gravidität absieht, das Mark in lebhafterer Tätigkeit als die Rinde. Erst im fortgeschrittenen Alter beobachtet man neuerdings in erster Linie in der Rindensubstanz auffällige Strukturveränderungen. Zunächst wird der Fettgehalt ein höherer; in der Zona fasciculata trifft man mit Fett überladene mehrkernige Zellen. Beide Bestandteile der Rinde zeigen eine Volumzunahme, allerdings in verschiedenen Fällen in verschiedenem Ausmaße. Zuweilen hypertrophieren die epithelialen Elemente. Die Oberfläche der Nebenniere wird uneben, es zeigen sich kleinere oder größere Knötchen (surrénalite nodulaire hyperplastique nach *Letulle*), selbst adenomähnliche Tumoren. Gleichzeitig kann auch das interstitielle Bindegewebe hypertrophieren. Die verdickte Kapsel sendet von der Oberfläche stärkere Ausläufer in die Glomerulosa, durch welche zuweilen umschriebene Partien der letzteren in Form von kleineren oder größeren Adenomen abgeschnürt werden (Hypertrophie avec adénomes enkystés multiples nach *Sabrazés* und *Husnot*). Endlich kann auch die ganze Rinde in ein diffuses Adenom sich umwandeln. Das Pigment an der Rindenmarkgrenze erfährt im Alter eine so beträchtliche Zunahme, daß man jetzt von einer eigenen braungelb pigmentierten intermediären Zone sprechen kann.

In der Marksubstanz vermißt man die im höheren Alter an anderen Organen anzutreffende Atrophie. Nach *Husnot* soll sie vielmehr hypertrophieren, so daß das Verhältnis zwischen Mark und Rinde, beim Erwachsenen etwa 1 : 1, im Greisenalter 2 : 1 beträgt. Die chromaffinen Zellen erscheinen vergrößert, reichlich granuliert, stärker mit Chrom gefärbt und man trifft ziemlich häufig Karyokinesen an. Sehr auffällig ist die Pigmentdegeneration und Atrophie der in der Nebenniere befindlichen Ganglienzellen, die sklerotischen Veränderungen in den Gefäßen, die Volumzunahme und Zellinfiltration des interstitiellen Bindegewebes im Mark. Ob die hier beschriebenen Veränderungen der Nebennieren im Senium einen physiologischen Vorgang darstellen, oder ob dieselben, insbesondere die Markhyperplasie nicht vielmehr als Folgen der bestehenden Atherosklerose zu betrachten sind, muß vorerst in suspenso gelassen werden.

Freie Anteile des Interrenalsystems (akzessorische Interrenalkörper oder Beizwischennieren, *Poll*). In der entwicklungsgeschichtlichen Übersicht wurde bereits erwähnt, daß die ursprünglichen diskontinuierlichen Zwischennierenknospen sich auf eine relativ weite Strecke (vom Glomus des Pronephros bis zur Kloake, *Poll*) erstrecken und später nach Loslösung aus dem Gefüge des Coelomepithels neue topische Beziehungen zu den Gefäßen, zur Urniere und zu den Keimdrüsenanlagen gewinnen. Alsbald einsetzende Verschmelzungsvorgänge erzeugen dann (schon beim 8 *mm* langen menschlichen Embryo) eine einheitliche Anlage, die aber infolge der Rückbildung mancher Knospen nur einen kleineren Abschnitt

des Embryonalleibes einnimmt, als die ursprüngliche Zwischennierenzone. Bei dieser Verkürzung des Systems entsteht einerseits durch weiteres Wachstum der zur Bildung der definitiven Nebenniere dienende Hauptkörper und andererseits Nebenkörper in der Weise, daß einzelne Knospen der Reduktion entgehen oder durch das Zwischenwachsen von Sympathicusmassen an der Verschmelzung verhindert werden und dann an Ort und Stelle ihrer Bildung liegen bleiben. Diese autonom entstandenen akzessorischen Interrenalkörperchen können dann infolge der topographischen Beziehungen des werdenden Interrenalsystems zur Leber, zum Pankreas, der Nachniere, den Keimdrüsen und den Venen an und in allen diesen Geweben mehr oder weniger entfernt vom Hauptorgan angetroffen werden.

Als zweiter Modus der Entstehung von Nebenkörpern kommt eine Abspaltung aus dem Hauptorgan während der Entwicklung der definitiven Nebenniere in Betracht. Beim Eindringen der sympathischen Bildungszellen können Partien der Zwischenniere losgelöst werden (Fig. 87). Zuweilen wird durch einen normalen oder pathologisch entwickelten Bindegewebszug ein mehr oder weniger umfangreicher Abschnitt abgeschnürt. Diese losgetrennten Teile können frei bleiben, eventuell sekundär mit dem Hauptorgan verschmelzen, oder entlang der Gefäße und Nerven wieder in das Innere der Nebenniere einwandern (siehe unter den farbigen Abbildungen). Endlich können durch umschriebene Wachstumsprozesse Vorwölbungen an der Nebenniere in verschiedenen Abstufungen, weiterhin mit dem Hauptorgan noch durch Parenchymbrücken, durch Bindegewebszüge oder nur durch einen dünnen Stiel verbundene und schließlich frei neben der Nebenniere liegende akzessorische Körperchen entstehen.

Diesen Bildungsmöglichkeiten entsprechend, können akzessorische Interrenalkörperchen in Form von Zellanhäufungen oder größeren Gewebsmassen von der Struktur der Nebennierenrinde, an den verschiedensten Stellen des Körpers ungemein häufig (nach *Schmorl (a)* in 92% der menschlichen Leichen) angetroffen werden. Ihre Existenz ist schon lange bekannt. Bereits *Veslingius* (1637), *Bartholin* (1641) und Andere erwähnen das Vorkommen von mehr als zwei Nebennieren. Die minores renes succenturiati sind aber erst von *Ph. I. Hartmann* (1699), beim Hunde von *Morgagni* (1733) und insbesondere von *I. C. Duvernoy* (1741) beim Menschen näher beschrieben worden. In der späteren Literatur erhielten diese Körperchen die Bezeichnung akzessorische Nebennieren unter der Annahme, daß es sich hier um versprengte Nebennierenkeime handelt, welche sich zu einem vollkommenen Organ mit Rinde und Mark en miniature entwickeln können. Erst durch das nähere Studium ihrer Genese konnten sie als freie Anteile des Interrenalsystems erkannt und können im einzelnen Falle durch die Feststellung ihrer Struktur als solche differenziert werden.

Diese Beizwischennieren bestehen histologisch aus einem bindegewebigen Stroma mit Parenchymzellen, welche den Zellen der Neben-

nierenrinde vollkommen gleichen (siehe farbige Abbildung). In einzelnen Fällen weist der Mangel einer Schichtung auf Jugendformen hin. Zumeist trifft man aber eine deutliche Schichtung in eine Zona glomerulosa und eine Zona fasciculata, seltener auch eine unvollkommen ausgebildete Zona reticularis. Bei den in der Nebenniere selbst liegenden Körperchen können Glomerulosa und Fasciculata in umgekehrter Anordnung angetroffen werden als Zeichen der Genese dieser Körperchen durch Einstülpung.

Topographisch kann man nach *Poll* drei Gruppen von Beizwischennieren unterscheiden:

1. In der Nebennieren- und Nierenregion.

a) In der Rinden- und Marksubstanz selbst. Diese Körperchen sitzen entweder breitbasig der Nebennierenoberfläche auf und verleihen bei reichlichem Vorkommen dem ganzen Organ ein höckriges Ansehen, oder sie haben einen Stiel, der bis in das Innere des Hauptorganes reicht. Sehr häufig liegen sie subkapsulär entweder unmittelbar unter der Kapsel oder mehr zentral, sogar im Innern des Markes (siehe farbige Abbildung einer Nebenniere des Hundes mit einer Beizwischenniere im Innern). Genetisch dürften diese Körperchen wohl mit Sicherheit als sekundär durch Absprengung entstandene betrachtet werden;
b) in der Nähe der Nebenniere, im umliegenden Bindegewebe als selbständige Gebilde;
c) an und in der Niere. Diese Gebilde erlangten eine besondere Bedeutung wegen ihrer Beziehung zu gewissen Tumoren;
d) an Gefäßwänden: Arteria und Vena suprarenalis, Vena cava, Vena renalis, zwischen Vena cava und Aorta;
e) an den sympathischen Geflechten (Fig. 84). Ihre Entstehung auf dem Wege frühembryonaler Absprengung durch Markballen ist sicher beobachtet worden;
f) zwischen Colon transversum und Milz, im Ligamentum mesocolon transversum;
g) an der unteren Leberfläche und im rechten Leberlappen;
h) im Pankreas.

2. Beizwischennieren des Retroperitonealraumes der intermedianen Strecke:

a) Im retroperitonealen Gewebe unterhalb des unteren Nierenpoles;
b) längs der Vena spermatica interna;
c) am Ileopsoas in der Höhe des Beckenkammes;
d) an der Synchondrosis sacro-iliaca.

3. Beizwischennieren der Genitalorgane:

I. Beim männlichen Geschlecht:

a) Am Samenstrang in seinem ganzen Verlaufe oberhalb, unterhalb und im Leistenkanal;

b) zwischen Hoden und Nebenhoden. *Wiesel* fand beim neugeborenen Menschen an der Umbiegungsstelle des Ductus epididymidis in das Vas deferens in 76% der Fälle ein Knötchen, das sich sehr oft zeitlebens erhält;

c) im Hodengewebe;

d) in der Paradidymis.

II. Beim weiblichen Geschlecht:

a) Im Ligamentum latum (*Marchand*sche akzessorische Nebennieren);

b) an der Tube und

c) in den Ovarien. In diesem Falle ist allerdings wegen der weitgehenden strukturellen Übereinstimmung der sogenannten interstitiellen Eierstockdrüse mit der Nebennierenrinde auf Täuschungen sehr zu achten.

Die in einiger Entfernung vom Hauptorgan gelegenen Nebenkörperchen können sowohl autochthon, als auch sekundär durch Absprengung entstanden sein. Eine Entscheidung in dieser Richtung ist im Einzelfalle kaum zu treffen.

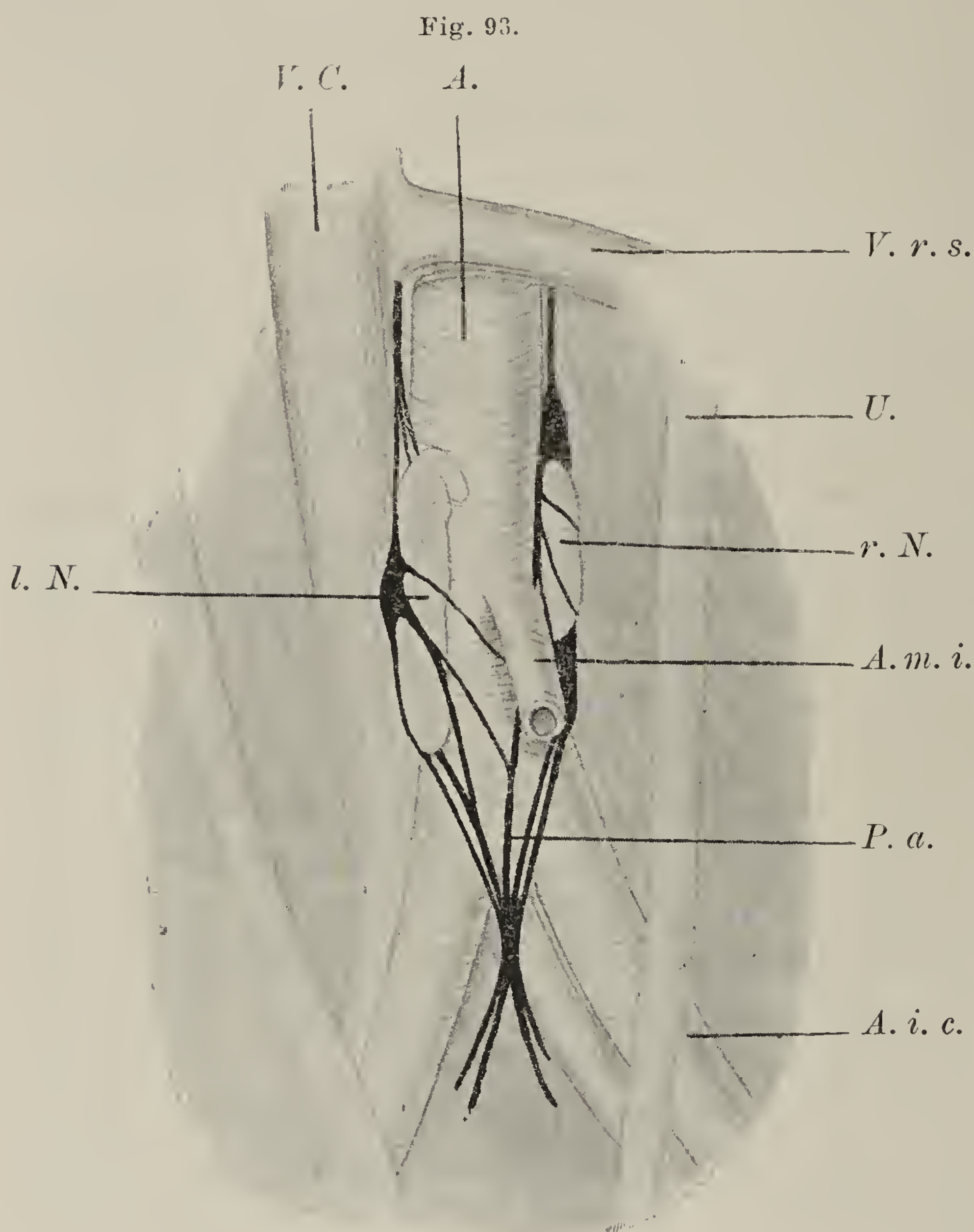
Die akzessorischen Interrenalkörperchen können eine progrediente Entwicklung aufweisen, insbesondere beobachtet man bei manchen Tierarten (Meerschweinchen, Ratte, Kaninchen) nach Exstirpation der Nebennieren eine kompensatorische Hypertrophie, durch welche ihr Volumen auf das Mehrfache des Ursprünglichen vergrößert wird. Sie können auch den Sitz pathologischer Geschwulstbildung bilden. Andererseits sind auch regressive Prozesse (Zersprengung durch eingewanderte Blutgefäße, Zystenbildung) in diesen Körperchen festgestellt worden. Bemerkenswert ist, daß die Beizwischennieren der Genitalorgane relativ häufig im jugendlichen und selten im höheren Alter angetroffen werden, während für die Knötchen in der Umgebung der Nebenniere selbst *Marchetti (b)* das umgekehrte Verhalten betont.

Freie Anteile des Adrenalsystems. Wie die Entwicklungsgeschichte lehrt, werden nur relativ geringe Anteile des ausgedehnten chomaffinen Systems in den Aufbau der Nebenniere einbezogen. Der in seiner Gesamtheit weitaus größere Teil befindet sich außerhalb der Nebenniere.

Das chromaffine System ist nicht nur genetisch ein Derivat des Sympathicus, sondern seine anatomische Verbreitung ist auch in erster Linie an das sympathische Nervensystem gebunden. Nur gewisse Anteile lösen sich vom Mutterboden los und gliedern sich anderen heterogenen Geweben an, wie die Marksubstanz der Nebenniere — Paraganglion suprarenale — und die noch besonders zu besprechende Karotisdrüse — Paraganglion intercaroticum. Der große, unpaare, langgestreckte chromaffine Körper, welcher beim Embryo an der Ventralfläche der Aorta liegt und von der Nebenniere bis zur Teilungsstelle der Aorta reicht — Paraganglion aorticum abdominale — teilt sich in der Längs- und Querrichtung. Sein distaler Teil bildet beim neugeborenen Menschen das

größte selbständige Paraganglion, die an der Teilungsstelle der Bauchaorta gelegenen paarigen, zuweilen durch eine Gewebsbrücke miteinander verbundenen Nebenorgane des Sympathicus *(Zuckerkandl)* (Fig. 93 u. 64). Abgesprengte Teile sind als kleine Paraganglien in dem von den Arteriae iliacae eingeschlossenen Winkel und an den Seitenrändern des Rectums anzutreffen (Fig. 94).

Fig. 93.



Sympathische Nebenorgane *(Zuckerkandl)* eines Neugeborenen. Nach *Biedl-Wiesel.*
A. = Aorta. *V. C.* = Vena cava inferior. *V. r. s.* = Vena renalis sinistra. *A. m. i.* = Art. mesenterica inf. *A. i. c.* = Art. iliaca communis. *U.* = Ureter. *P. a.* = Plexus aorticus. *l. N.*, *r. N.* = linkes und rechtes Nebenorgan.

Bei den Säugetieren bildet das abdominale Hauptparaganglion langgestreckte chromaffine Körper an der Ventralfläche der Bauchaorta, die von den Nebennieren bis gegen die Abzweigung der Arteria mesenterica inferior reichen (Fig. 95).

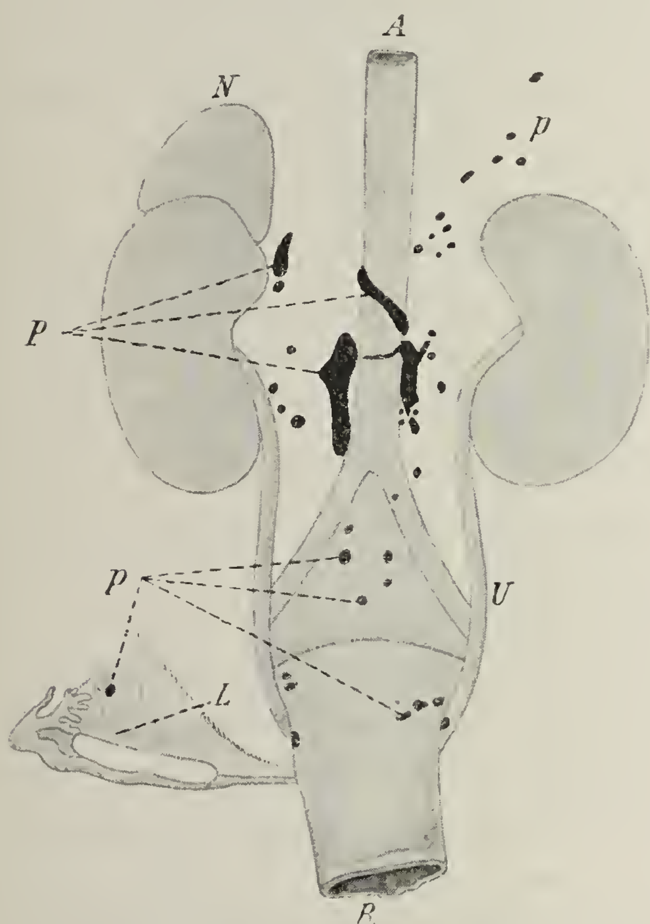
Reste des proximalen Teiles des Paraganglion abdominale bilden die an der medialen unteren Nebennierengrenze vorfindbaren kleineren Paraganglien.

Unselbständige Einlagerungen chrombrauner Zellen findet man in allen Ganglien des Grenzstranges (im Halssympathicus der Vögel, *(Kose)*, im linken Ganglion stellatum *(Wiesel)*, während im rechten chromaffine Zellen meistens fehlen) und in zahlreichen Ganglien der peripheren sympathischen Geflechte (Plexus coeliacus, aorticus abdominalis, mesentericus inferior, hypogastricus superior und inferior). Überall wo sympathische Nervenfasern und Zellen vorhanden sind, können auch chromaffine Zellen in größeren oder kleineren Verbänden angetroffen werden. So fand *Wiesel* am Abgang der linken Koronararterie des menschlichen Herzens ein Paraganglion von 10—15 *mm* Länge und 3—4 *mm* Breite. *Trinci* konnte im suprakardialen Nervengeflecht chromaffine Zellen nachweisen. Weniger konstante Fundorte sind die Einmündung der oberen Hohlvene in das Herz, die Arteria pulmonalis, der Abgang der

Arteria mesenterica superior, die Darmwand, die Nervengeflechte des Bauchraumes bis tief hinab in das Becken, die Prostata, das Ovarium *(Bucura) (a)*, das Ligamentum latum, die Paradidymis.

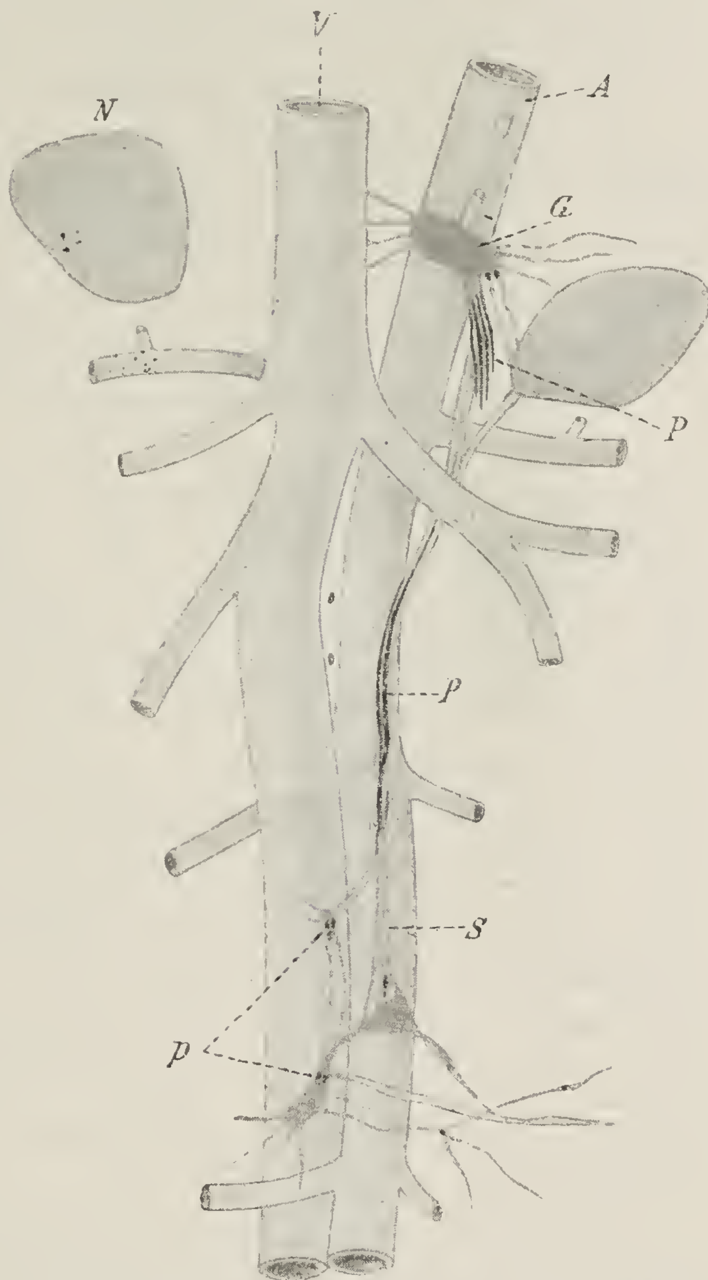
Die Ausdehnung der freien Anteile des Adrenalsystems ist beim Embryo und beim Neugeborenen anscheinend am größten. Nach der Geburt tritt eine zunehmende Rückbildung ein. Die Nebenorgane des Sympathicus unterliegen beispielsweise einer zunehmenden

Fig. 94.



Paraganglien eines 45 Tage alten Mädchens. Nach *A. Kohn*.
A = Aorta. *N* = Nebenniere. *U* = Ureter. *R* = Rectum. *L* = Ligamentum latum. *P, p* = größere und kleinere Paraganglien. Die linke Nebenniere wurde abgetragen, um die von ihr bedeckten Paraganglien sichtbar zu machen.

Fig. 95.



Paraganglien einer erwachsenen Katze. Nach *A. Kohn*.
A = Aorta. *V* = Vena cava. *N* = Nebenniere. *S* = Sympathicus. *G* = Ganglion coeliacum. *P, p* = größere und kleinere Paraganglien in schwarzer Farbe dargestellt.

Involution [durch hyaline Degeneration und Obliteration der Gefäße *(Zuckerkandl)*, durch Invasion und Substitution durch Lymphgewebe *(Pellegrino)*], so daß man sie mit spezifischer Struktur nur bei jungen Kindern bis etwa zum 5.—8. Lebensjahre antrifft, bei Erwachsenen regelmäßig vermißt. Nach *Kohn* erleiden die freien Paraganglien bei Tieren nur eine allerdings beträchtliche relative Größeneinbuße. Nach *Wiesel* unterliegen die chrombraunen Einlagerungen der sympathischen Ganglien nur einem allmählichen Schwunde und bleiben bis ins Greisenalter erhalten. Bei Entwicklungsstörungen der Nebenniere können die außerhalb der Nebenniere liegenden Teile des Adrenalsystems die gleiche Mächtigkeit bewahren wie beim Embryo.

Das chromaffine Gewebe kann sowohl im Nebennierenmark, als auch in seinen freien Anteilen zum Ausgangspunkt einer Tumorbildung werden. Derartige von *Alezais* und *Peyron (d)* als Paragangliome bezeichneten Geschwülste sind in der letzten Zeit mehrfach beschrieben worden, außerhalb der Nebenniere an den *Zuckerkandl*schen Nebenorganen von *Stangl*, an der Karotisdrüse *(Mönckeberg) (b)* und im Nebennierenmark *(Suzuki, v. Neusser* und *Wiesel, Hedinger, Kawashima)*.[1])

Struktur der Paraganglien. (Siehe farbige Abbildungen.) Makroskopisch sind die Paraganglien nur schwer von Lymphdrüsen zu unterscheiden. Sie können am besten durch Auflegen eines mit Kalibichromatlösung getränkten Wattebausches kenntlich gemacht werden. Nach wenigen Stunden heben sich selbst die kleinsten chromaffinen Körper durch intensive braune oder gelbbraune Färbung von den anderen Geweben deutlich ab. Die größeren freien Paraganglien sind beim Menschen rundliche, glatte Körperchen von lichtbrauner Farbe, in der Größe von 3—20 *mm*, bei Tieren gewöhnlich langgestreckte, oft fadenförmige Gebilde. Sie haben eine besondere bindegewebige Kapsel, welche von Nerven und Gefäßen durchbrochen wird, und ein relativ spärliches Bindegewebsgerüst. Die Arterien bilden beim Menschen ein reichliches Kapillarnetz, in dessen Lücken in kompakten Ballen und Haufen die Parenchymzellen liegen. In den Paraganglien der Katze und des Kaninchens sind die Zellen in Form von längeren, schmäleren oder breiteren Strängen angeordnet. Die Parenchymzellen selbst unterscheiden sich in keiner Weise von den chrombraunen Zellen der Marksubstanz der Nebenniere. Die chromaffinen Zellen der sympathischen Geflechte liegen teils vereinzelt, teils in größeren Gruppen ohne Abgrenzung inmitten des typischen nervösen Gewebes. Nicht selten aber ist das chromaffine Körperchen innerhalb des Ganglions von einer bindegewebigen Hülle deutlich umgrenzt, zentral oder peripher, oft auch frei neben dem Ganglion gelagert.

Nachdem das gesamte Adrenalgewebe überall, wo es vorkommt, im Nebennierenmarke oder als selbständige beziehungsweise im sympathischen Nervensystem versprengte Körperchen den gleichen Aufbau zeigt, dürften wohl die beim Nebennierenmarke beschriebenen Bilder den Typus des Sekretionsvorganges im Adrenalgewebe darstellen.

Echte akzessorische Nebennieren (Beinebennieren, *Poll*). Als solche sind nur Körperchen zu betrachten, welche analog der Nebenniere aus Rinden- und Marksubstanz bestehen. Bei der großen Ausdehnung und den topographischen Beziehungen des Interrenal- und Adrenalsystems im Embryonalleben kann eine Vereinigung von Teilen dieser Systeme auch

---

[1]) Die aus den embryonalen sympathischen Bildungszellen hervorgehenden Neubildungen benennt neuestens *Pick* als Ganglioma embryonale sympathicum oder Sympathoma embryonale. Eine häufige Lokalisation dieser Tumoren ist die Nebenniere und nach *Pick* kann schon heute eine geschlossene Reihe von Nebennierentumoren aufgestellt werden, die beim reinen Sympathogoniom beginnt und über das embryonale Sympathom zum chromaffinen Marktumor der Nebenniere führt.

außerhalb der Nebenniere erfolgen. So berichtet *Aschoff (d)* über eine Nebeneinanderlagerung chromaffiner Körperchen und Interrenalgewebe in der Paradidymis und im Paroophoron Neugeborener. Es könnten nicht nur Jugendformen sympathischen Gewebes in akzessorische Interrenalkörperchen eindringen, sondern beim Einwandern der sympathischen Bildungszellen in die Zwischenniere können auch abgeschnürte Teile der letzteren chromaffine Zellen enthalten. *Wiesel (f)* beschreibt bei einem menschlichen Embryo von 60 *mm* Länge ein in einem sympathischen Geflecht liegendes Paraganglion, das an seinem Umfang von einer schmalen Zone von Zwischennierenzellen umgeben war. An anderen Stellen lagerten kleine Haufen interrenaler Elemente, von undifferenzierten Vorstufen chrombrauner Zellen umgeben. Im letzteren Falle bestand demnach eine Umkehrung der normalen Gewebeanordnung: zentrale Rinde und peripheres Mark. Einzelne Befunde bei Erwachsenen *(Pilliet, Rossa)* sprechen für eine ähnliche Genese.

Befunde echter Beinebennieren sind aber beim Erwachsenen äußerst selten. Das von *d'Ajutolo* (1884) im Plexus pampiniformis eines neugeborenen Knaben vorgefundene Körperchen dürfte angesichts der Chromaffinität seines Zentrums als solches betrachtet werden. *Delamare (a)* beschrieb eine echte akzessorische Nebenniere im Plexus solaris.

Physiologie der Nebenniere.

Exstirpationsversuche an Tieren.

Die grundlegende Beobachtung von *Addison* über die Folgen des Ausfalles der Nebenniere beim Menschen hatte eine Reihe von experimentellen Untersuchungen angeregt, welche zunächst die Frage, ob die Nebennieren lebenswichtige, zur Erhaltung des Lebens notwendige Organe sind oder nicht, zu beantworten suchten. Der Mangel an genügenden anatomischen Vorarbeiten machte sich hier für die richtige Erkenntnis äußerst störend bemerkbar. Nahezu ein halbes Jahrhundert der eifrigsten experimentellen Arbeit mußte aufgewendet werden, um die einander widersprechenden Beobachtungen aufzuklären und zu einer befriedigenden Beantwortung dieser alten Streitfrage zu gelangen.

Es ist nicht ohne Interesse, auf den zurückgelegten Weg einen Rückblick zu werfen.

Brown-Séquard (a—e) kam auf Grund seiner Tierversuche zu dem Schlusse, daß die Entfernung beider und wie er ursprünglich glaubte, sogar der einen Nebenniere in der kürzesten Zeit (im Durchschnitt etwa nach 34 Stunden) zum Tode führe, und der Tod als Folge des Wegfalls der Nebennierenfunktion zu betrachten sei. Gegen diese Anschauung erhoben sich sehr bald von verschiedenen Seiten Widersprüche.

Es wurde darauf hingewiesen *(Gratiolet, Philipeaux, Berruti* und *Perusino, Harley)*, daß der Tod der Versuchstiere durch Nebenverletzungen, durch den Shock bei dem schweren Eingriff, durch die Läsion zahlreicher

Nervenfasern und Geflechte, insbesondere des benachbarten Ganglion semilunare, durch Hepatitis und Peritonitis erklärt werden könne. Wichtiger als diese Einwände war aber die Tatsache, daß von verschiedenen Seiten (*Martion-Magron*, *Berutti* und *Perusino*, *Philipeaux*, *Harley*, *Chatelain*, *Schiff*) über nicht wenige Fälle berichtet werden konnte, in welchen Tiere, und zwar Mäuse, Kaninchen, Katzen, Hunde, Pferde und vor allem Ratten, die beiderseitige Nebennierenentfernung längere Zeit, wochen- und monatelang ohne Schaden überlebt haben.

Nachdem die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebennieren somit anscheinend in verneinendem Sinne entschieden war, ist auch das Interesse für diese Organe derart geschwunden, daß in dem Zeitraume von 1863—1879 keine diese Frage betreffende Experimentalarbeit mehr erschien.

Mit den Versuchen von *Nothnagel* (1879) setzte eine neue Arbeitsmethode ein. Er selbst sowie die zu gleicher Zeit und etwas später mit der Nebennierenfrage beschäftigten Forscher (*Foà*, *Burg*, *Russo-Giliberti* und *Di Mattei*, *Tizzoni*, *Alezais* und *Arnaud*) waren zunächst bestrebt, durch Läsionen der verschiedensten Art (Quetschung, Kauterisation etc.) chronische Entzündungsprozesse an den Nebennieren zu erzeugen, um auf diese Weise an Tieren Symptome des Morbus Addisonii hervorzurufen. Diese Versuche sind für die Frage der Lebenswichtigkeit kaum weiter zu verwerten, denn bei der angewandten Versuchstechnik ist das gesamte Nebennierengewebe niemals zerstört worden. Es ist vielmehr wahrscheinlich und geht aus den einzelnen Versuchsprotokollen direkt hervor, daß in allen Fällen, in denen die Tiere längere Zeit überlebten, Reste der Nebennieren zurückgelassen wurden, die dann später durch regenerative Vorgänge eine weitere Vergrößerung erfahren haben. In diesem Sinne spricht auch die Angabe, daß beiderseitig operierte Tiere den Eingriff längere Zeit überleben, wenn die Läsionen der Nebennieren in zwei, durch Wochen voneinander getrennten Sitzungen vorgenommen werden.

Tizzoni (e) kam zwar auf Grund seiner Versuche an Hunden und Kaninchen zur Schlußfolgerung, daß die Zerstörung einer oder beider Nebennieren den Tod zur Folge hat. Dieser trete entweder sehr bald nach der Operation oder erst nach langer Zeit, nach Monaten und selbst nach Jahren ein und sei durch schwere Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem bedingt. Er beschreibt auch weitgehende Zerstörungen der Nervenfasern und Ganglienzellen, begleitet von starker Kongestion, Alteration der Gefäßwände und Hämorrhagien, sowie Leukozyteninfiltration in allen Abschnitten des Nervensystems. Einen Beweis für die Lebenswichtigkeit des Organs erbringen *Tizzonis* Versuche nicht, denn seine Tiere überlebten die Exstirpation häufig mehrere Monate oder Jahre. Man wird auch den strikten Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Sektionsbefund und operativem Eingriff fordern müssen. Nachdem ein solcher nicht erbracht ist, wird man mit Rücksicht auf die Operationsmethode, bei welcher

eine totale Nebennierenentfernung kaum jemals erreicht wurde, in den Versuchen *Tizzoni*s nur eine Stütze für die Ansicht finden können, daß die Tiere selbst hochgradige Läsionen der Nebennieren, wenn nur diese Organe nicht vollkommen zerstört werden, lange Zeit und gut vertragen können.

Die Angabe von *Tizzoni*, daß ein Unterschied in den Folgen nicht zu konstatieren ist, wenn nur eine Nebenniere oder beide in einer oder in zwei Sitzungen entfernt, beziehungsweise geschädigt worden sind, spricht auch deutlich gegen die Berechtigung seiner Schlußfolgerungen.

Diesen ist auch sehr bald *H. Stilling (a—d)* entgegengetreten. Dieser Forscher fand, daß junge Kaninchen die Zerstörung der einen (linken) Nebenniere ohne Schaden mehrere Monate bis über ein Jahr überleben können. Er konnte hierbei den für die funktionelle Bedeutung der Nebennieren äußerst wichtigen Befund erheben, daß nach der einseitigen Exstirpation die zurückgelassene andere Nebenniere eine beträchtliche Größenzunahme, eine **kompensatorische Hypertrophie** aufweist.

Während nach *Stilling*s Bestimmungen das Gewicht beider Nebennieren des Kaninchens im Mittel für 1000 *g* Körpergewicht 0·1 *g* beträgt, fand er in 6 Fällen nach Exstirpation der linken das Gewicht der rechten Nebenniere 0·17—0·43 *g* pro Kilo Körpergewicht. *Stilling* konstatiert ferner, daß nach der Entfernung beider Nebennieren der an der rechten Seite fast unvermeidlich zurückbleibende Rest durch die Proliferation der intakten Zellen zu einer Größe heranwachsen kann, welche der einen normalen Nebenniere gleichkommt. Endlich teilt er die interessante Erfahrung mit, daß akzessorische Nebennieren, welche er, sowie *Canalis* beim Kaninchen normalerweise zweimal in 40 Fällen vorfand, nach der Entfernung der Hauptorgane jedesmal, nach Exstirpation der einen Nebenniere sehr häufig in der Nähe der Vena cava und Vena suprarenalis anzutreffen sind. Der Wegfall der Funktion der Nebennieren bedingt nach seiner Ansicht in den während der Entwicklung versprengten einzelnen Nebennierenelementen eine mächtige Proliferation, wodurch eine kompensatorische Hypertrophie und eventuell eine vollkommene Deckung der fehlenden Funktion herbeigeführt werden kann.

Die inhaltreiche Arbeit von *Stilling* enthält die wichtige Bemerkung, daß diese neugebildeten akzessorischen Nebennieren eine der Rindensubstanz entsprechende Struktur aufweisen und keine Marksubstanz besitzen. Sie bringt auch die erste Beschreibung von Zellen, welche jenen des Nebennierenmarkes ähnlich sind, mit Chromsalzen sich braun färben und teils zerstreut, teils zu kleinen, im Aufbaue dem Marke entsprechenden Körperchen formiert in den Ganglien des Bauchsympathicus, ferner im Ganglion intercaroticum anzutreffen sind. Mit Rücksicht auf diese Markzellen meint *Stilling*, daß den Tieren nach Exstirpation beider Nebennieren die Marksubstanz nicht fehlt. Nachdem aber die Rindensubstanz sich stets aus versprengten akzessorischen Neben-

nieren neu bildet, ist es verständlich, daß eine vollkommene Zerstörung der Nebennieren und somit die experimentelle Erzeugung des Morbus Addisonii bei Tieren unmöglich ist. Beim Menschen ist die *Addison*sche Krankheit durch eine Destruktion der Nebennieren und vielleicht auch jener Gebilde, welche die Nebennieren ersetzen können, bedingt. Die Vergrößerung der akzessorischen Nebennieren und der chromophilen Körperchen könnte die Fälle von Nebennierenzerstörung ohne Addison-Symptome erklären.

Die Arbeit von *Stilling* fand nicht die ihr gebührende Würdigung. Sie erschien zu einer Zeit, als die Physiologen den sog. Blutgefäßdrüsen eine erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen begannen, nachdem *Brown-Séquard* seine Lehre von der inneren Sekretion aufgestellt und u. a. auch mit dem Hinweise auf die von ihm selbst seinerzeit festgestellte Lebenswichtigkeit der Nebennieren zu stützen gesucht hatte. Die Befunde *Stilling*s schienen dieser Lehre zu widersprechen.

Im physiologischen Laboratorium *Richet*s wurde die Frage der Lebensnotwendigkeit der Nebennieren einer neuerlichen Untersuchung unterzogen. Hier wurde eine besondere Aufmerksamkeit der Technik gewidmet und es wurde die Entfernung der Nebennieren stets einwandfrei nach allen Regeln der modernen Operationsmethoden ausgeführt.

Abelous und *Langlois (a, b)* zeigten zunächst (1891), daß bei Fröschen die Zerstörung der einen Nebenniere ohne Folgen bleibt, daß aber die vollständige Zerstörung beider Nebennieren unvermeidlich den Tod bei Wintertieren nach 12—13 Tagen, bei Sommertieren schon nach 48 Stunden zur Folge hat. Nach unvollständiger Zerstörung beider Nebennieren gehen die Tiere gleichfalls zugrunde, wenn nicht mindestens ein Viertel des einen Organes unversehrt belassen wird. In letzterem Falle leben die Tiere so lange wie nach einseitiger Exstirpation.

Dieselben Ergebnisse erhielten *Albanese (a, f)* und *Gourfein (d, e)*. Letzterer konnte nur den Unterschied der Lebensdauer bei Sommer- und Winterfröschen nicht konstatieren.

Hier wäre zu erwähnen, daß auch in letzter Zeit *Balog* die Schwierigkeit der Exstirpation der Nebennieren von Fröschen betont, die weder mit dem Messer, noch mit dem Thermokauter ohne tiefgreifende Schädigung der Niere entfernt werden können. Dieser Autor glaubt, daß ein Unterschied in der physiologischen Rolle der Nebenniere der Säugetiere und der Frösche besteht.

Versuche an Tritonen von *Gourfein* zeigten, daß auch diese Tiere die einseitige Nebennierenexstirpation ohne Schaden vertragen, während die beiderseitige totale Entfernung stets nach einigen Tagen zum Tode führt. Das Zurücklassen eines stecknadelkopfgroßen Restes war hinreichend, um die Tritonen 18 Tage bis 9 Wochen am Leben zu erhalten.

Abelous und *Langlois (d)* kamen zu ähnlichen Resultaten bei ihren Versuchen an Meerschweinchen und *Langlois (a)* selbst bei Kaninchen. Die einseitige Nebennierenentfernung hatte außer einer vor-

übergehenden Abmagerung keine weiteren Folgen, die beiderseitige Totalexstirpation führte schon nach kurzer Zeit, im Durchschnitt nach 9—12 Stunden, zum Tode. Die Tiere lebten einige Stunden länger, wenn zwischen der Entfernung beider Nebennieren ein Zeitraum von 1—2 Wochen verstrichen ist.

Donetti fand beim Meerschweinchen eine Lebensdauer von 15 bis 48 Stunden.

Langlois (h) veröffentlichte später (1897) eine große Versuchsreihe an Hunden und fand nach totaler Nebennierenexstirpation eine maximale Lebensdauer von 40—52, im Durchschnitt von 28 Stunden bei zweizeitiger Operation und eine noch kürzere bei in einer Sitzung operierten Tieren. Die Lebensdauer der Hunde nach totaler Nebennierenentfernung wird ziemlich different angegeben. Diese Tiere sollen nach *de Domenicis (d, e)* nur 2—4 Stunden, nach *Szymonowicz (c)* im Mittel 15 Stunden, nach *Thiroloix (b)* 25—40 Stunden, nach *Kudinzew* 18—24 Stunden am Leben bleiben. *Soddu* und *Mariani* berichten über Versuche an Hunden, in welchen die Tiere 1—2 Tage überlebt haben.

Auf Grund ihrer Versuche an Hunden bestritten *Pal (c)* und *Santi Rindone Lo Re* die Lebenswichtigkeit der Nebennieren. Von 8 totalexstirpierten Hunden *Pal*s lebten 3 nur 2—3 Tage, 2 andere 6 Tage und ein Tier 4 Monate und 8 Tage. Es fanden sich bei diesem Tier weder zurückgelassene Reste, noch auch wenigstens im Bereiche des Operationsterrains irgendwelche akzessorische Nebennieren.

Ein Hund von *Santi Rindone* überlebte 36 Tage die Totalexstirpation.

Zahlreiche und völlig einwandfreie Exstirpationsversuche an Kaninchen, Katzen und Hunden sind von *E. O. Hultgren* und *O. A. Andersson* (1898) mitgeteilt worden.

Sie fanden, daß die einseitige Exstirpation und sogar die noch hinzugefügte partielle Destruktion der zweiten Nebenniere nur von einer vorübergehenden Abmagerung gefolgt ist; die Tiere bleiben aber am Leben. Die Entfernung beider Nebennieren in einer Sitzung führt bei Katzen im Mittel nach 68 Stunden, in zwei Sitzungen nach 134 Stunden, in drei Sitzungen nach 88 Stunden zum Tode. Bei Kaninchen tritt der Tod nach einzeitiger Operation in 5—6 Tagen ein, nach zweizeitiger, durch einen längeren Zeitintervall getrennten Operation können die Tiere monatelang am Leben bleiben. Sie konnten ferner die auffällige Tatsache feststellen, daß eine vorangegangene Kastration die Lebensdauer der Tiere auf das Doppelte verlängert. Nach *Krychtopenko, Kahn* und *Starkenstein* überleben Kaninchen häufig die zweizeitige Totalexstirpation der Nebennieren lange Zeit (ein Jahr und noch länger).

Die exakten Exstirpationsversuche von *H. Strehl* und *O. Weiß* (1901) zeigen, daß alle operierten Tiere an den Folgen der beiderseitigen Nebennierenentfernung zugrunde gehen. Die Autoren geben folgende tabellarische Übersicht ihrer Versuche:

Art der Tiere	Dauer des Überlebens in Stunden	Zahl der Tiere
Hunde	22—75	7
Hunde	75—138	3
Katzen	15—28	15
Katzen	28—47	2
Kaninchen	8—14	26
Meerschweinchen	4—9	20
Ratten	15—19	4
Mäuse	8—13	10
Igel	14	1
Wiesel	21	1
Frösche	22—45	25

Nur eine Katze überstand die Operation eine Woche ohne Symptome. Bei der Tötung dieses Tieres fand sich an der Vena spermatica eine etwa erbsengroße Nebenniere. Die Sektion der übrigen verstorbenen Tiere bot ein durchwegs negatives Resultat.

Wurden beide Nebennieren zweizeitig entfernt, so daß zwischen beiden Operationen ein monatelanger Zeitraum lag, dann überlebten die Tiere längere Zeit. So lebten 4 Hunde 109—124 Stunden, 5 Katzen 30—170, 9 Kaninchen 21—76, 21 Frösche 30—66 Stunden. Ausnahmslos fand sich die zuletzt exstirpierte Nebenniere vergrößert vor.

Meine eigenen an zahlreichen Hunden, Katzen und Kaninchen ausgeführten Exstirpationsversuche unterscheiden sich von den früheren dadurch, daß ich in einer ersten Voroperation die Nebennieren von einem Lumbalschnitt aus dorsalwärts dislozierte und an einem Gefäßstiele belassen, zwischen Rückenhaut und Rückenmuskulatur einnähte, so daß sie lebensfähig blieben, aber extraperitoneal leicht zugänglich waren. Erst nach 3—4 Tagen wurden die Nebennieren durch einen kleinen Hautschnitt bloßgelegt und nach Unterbindung der Gefäße auf die leichteste Weise entfernt. Die einseitige Exstirpation haben sämtliche Tiere ohne irgendwelche Störungen vertragen und lebten monatelang. Nach Entfernung beider Nebennieren gingen die Tiere nach einigen (2—4) Tagen ausnahmslos zugrunde. Zwei Kaninchen, welche 16 beziehungsweise 28 Tage überlebten, hatten akzessorische Nebennieren von ungefähr Erbsengröße an der Vena cava unterhalb der Venae renales.

Durch diese Versuche, in welchen die Exstirpation der dislozierten Organe den Tod in kurzer Zeit zur Folge hatte, ist die Lebenswichtigkeit der Nebennieren wohl einwandfrei erwiesen, denn hier schloß sich der letale Ausgang an einen geringfügigen, ohne Nebenverletzungen und unter Vermeidung jeder Infektion durchgeführten Eingriff an.

Um die Folgen des allmählichen Ausfalles der Nebennierenfunktion an jungen Tieren (Hunden und Katzen) zu studieren, exstirpierte *Pende (e)* von einem Lumbalschnitt aus die eine, gewöhnlich die rechte

Nebenniere und erzeugte nach einem Intervall von zwei Wochen in der zweiten Nebenniere durch parenchymatöse Injektion von arseniger Säure, welche in Agar suspendiert war, eine fortschreitende Atrophie des Organes. Je nach der Größe der Zerstörung überlebten solche Tiere ein bis zwei Monate, starben aber nach Entfernung der zweiten Nebenniere gewöhnlich nach 2—4 Tagen. In einer anderen Versuchsreihe wurde die Autotransplantation einer Nebenniere in die Bauchhöhle und nach einem Zeitraum von 15—20 Tagen die Exstirpation der zweiten ausgeführt. Wenn die Pfröpflinge eingeheilt waren, was allerdings nicht immer der Fall war, dann überlebten die operierten Tiere längere Zeit, 2—4 Wochen, gingen aber infolge der zunehmenden Atrophie des Transplantats doch an chronischer Nebenniereninsuffizienz zugrunde.

Die Transplantationsversuche von *v. Haberer* und *Stoerk* sollen später noch ausführlich erörtert werden.

Eine besondere Besprechung erfordern die Exstirpationsversuche an Ratten und Meerschweinchen. Es muß zunächst daran erinnert werden, daß die ersten Versuche, in welchen von einem Überleben nach doppelseitiger Nebennierenentfernung berichtet wurde *(Harley)*, an Ratten ausgeführt worden sind.

In einer Reihe von Arbeiten betonte dann *Boinet (a, f, h)*, daß graue Ratten nach ein- oder zweizeitiger Exstirpation der Nebennieren längere Zeit (Monate bis zu einem halben Jahre) überleben. Eine große Anzahl von Tieren geht allerdings einige Tage nach der Operation zugrunde. Als dann *Abelous* und *Langlois (h)* zur Erklärung des eigenartigen Verhaltens dieser Tiere darauf hinwiesen, daß bei Ratten akzessorische Nebennieren sehr häufig (von 11 Fällen 10mal) in der Umgebung der Hauptorgane und an der hinteren Fläche der Vena renalis sogar in größerer Zahl (2—3) vorkommen, versuchte *Boinet (d)* die Mitentfernung dieser akzessorischen Gebilde und fand, daß von 12 Tieren 7 auch diese Operation, einzelne sogar mehrere Monate überlebten. Er kam daher zu dem Schlusse, daß die vikariierende Funktion dieser akzessorischen Organe überschätzt wird und betonte ausdrücklich, daß diese akzessorischen Nebennieren keine Marksubstanz besitzen.

Wiesel (c) hat später bei der Ratte in ungefähr 50% der untersuchten Fälle zwischen Hoden und dem unteren Pole des Nebenhodens akzessorische Nebennieren ohne Marksubstanz, nach unserer heutigen Nomenklatur Beizwischennieren gefunden und gezeigt, daß diese Gebilde nach einseitiger Entfernung der Nebenniere kompensatorisch hypertrophieren. Die Bedeutung dieses Befundes in Zusammenhalt mit dem Überleben auffallend vieler Ratten nach doppelseitiger Epinephrektomie soll weiterhin noch besprochen werden. Hier wäre nur zu betonen, daß entgegen den Angaben von *H.* und *A. Cristiani (u)*, nach welchen auch bei Ratten die Totalexstirpation beider Nebennieren in der kurzen Zeit von 10—20 Stunden vom Tode gefolgt ist — die Autoren sahen von 29 Tieren nur 3 überleben — die weißen Ratten, insbesondere geschlechtsreife männliche Tiere

die auch technisch leicht ausführbare Entfernung der Nebennieren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle schadlos vertragen, so daß diese Tierart für die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebennieren zunächst nicht in Betracht gezogen werden kann.

Das Meerschweinchen als Versuchstier für die Epinephrektomie bietet deswegen ein besonderes Interesse, weil von einem Überleben doppelseitig operierter Meerschweinchen kein Autor berichtet, und andererseits von mehreren Seiten behauptet wird, daß diese Tiere sich durch den völligen Mangel akzessorischer Nebennieren auszeichnen. *A. Velich (b),* der dem Verhalten des Meerschweinchens eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet hat, fand bei 100 über ein halbes Jahr alten Meerschweinchen nur 4mal an der rechten und einmal an der linken Seite der Vena cava an der Einmündungsstelle der Vena renalis kleinste akzessorische Nebennieren von etwa 1·5 *mm* Durchmesser. Er konnte aber zeigen, daß nach Exstirpation einer Nebenniere bei jungen Meerschweinchen nach einiger Zeit nicht nur eine kompensatorische Hypertrophie des zurückgelassenen Paarlings und eine partielle Regeneration zurückgebliebener Organreste eintritt, sondern überdies noch regelmäßig an der Vena cava rechts akzessorische Nebennieren von 2—3 *mm* Durchmesser neu erscheinen, die ausschließlich aus Rindensubstanz bestehen. Die Weiterentwicklung der de norma äußerst kleinen und vielleicht nur aus einzelnen versprengten Rindenelementen bestehenden akzessorischen Nebennieren des Meerschweinchens nach teilweiser Entfernung des Hauptorganes beweist, daß auch diese Gebilde zu einer Ersatzleistung herangezogen werden können. Sie dürften aber nicht imstande sein, den Wegfall des ganzen Organes zu decken, so daß die totale Epinephrektomie stets den Tod dieser Tiere zur Folge hat.

Hier wären endlich noch jene Versuche aus der neuesten Zeit zu erwähnen, welche eine Zerstörung der Nebennieren mit Hilfe von spezifischen Zytotoxinen herbeiführen wollten. Eine Reihe von Autoren *(Bigart* und *Bernard, Abbot, Yates, Sartirana, Gildersleeve, Van Calcar)* waren bestrebt, ein epinephrotoxisches Serum oder Suprarenolysine zu gewinnen, doch haben ihre Versuche sich zumeist auf eine Beschreibung der pathologischen Veränderungen in den Nebennieren beschränkt und unsere Kenntnisse der Funktion dieser Organe kaum irgendwie bereichert. *A. Bogomolez (b),* welcher bei Kaninchen mit Hundenebennieren und bei Hunden mit Nebennieren von Katzen suprarenolytisches Serum erzeugte, berichtet, daß ein solches Serum Tieren injiziert, eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes, Verstärkung des Herzspitzenstoßes, Beschleunigung des Pulses, Frequenzerhöhung der Respiration und später eine Periode vorübergehender Prostration hervorruft. Er betrachtet diese Erscheinungen als Folgen der Steigerung und konsekutiven Erschöpfung der sekretorischen Tätigkeit der Nebennieren, insbesondere ihrer Marksubstanz. Bei der histologischen Untersuchung konnten in den Nebennieren der mit suprarenolytischem Serum injizierten Tiere tiefgreifende Veränderungen nachgewiesen

werden. Das Protoplasma der Zellen der Marksubstanz war stark gelockert, vakuolisiert und zum Teil auch vollständig aufgelöst. Es fehlten die vom Autor als Sekretionsprodukte betrachteten amorphen Einlagerungen von basophiler Substanz in den Markzellen. In der Rindensubstanz waren außer einer mäßigen Erweiterung der Gefäße nur Zeichen einer Steigerung der sekretorischen Tätigkeit wahrzunehmen.

Zu erwähnen wäre noch, daß *Levi della Vida (a)* getrennte Immunisierungen mit der Mark- und Rindensubstanz von Meerschweinchennebennieren unternommen hat und angibt, daß nur das Markserum für die Versuchstiere toxisch war und neben einer Hyperämie sämtlicher Organe degenerative Veränderungen in den Nebennieren, in den Nieren und in der Leber hervorrief. Die zytotoxischen Sera dieses Autors waren wohl in vitro streng spezifisch, doch zugleich mehr oder weniger hämolytisch, so daß die toxischen Wirkungen der Hämolyse von etwaigen spezifischen Schädigungen des Nebennierengewebes nicht getrennt werden können.

Nach *Torrini (a, b)* werden durch das Absterben einer aseptisch in die Bauchhöhle derselben Tierart übertragenen Nebenniere Zytotoxine gebildet, welche in erster Linie die Gefäße, in weiterer Folge auch die drüsigen Elemente der Nebenniere, aber auch der Leber und Niere schädigen. Die degenerativen Prozesse führen schließlich zur Zirrhose. Nach Unterbindung der Nebennierenvene entstehen diese Gifte gleichfalls und führen zu einer Degeneration und Nekrose nicht nur in der gestauten, sondern auch in der anderen Nebenniere.

Das große Beobachtungsmaterial über die Folgen der Entfernung der Nebenniere für den Organismus gestattet folgende Schlüsse:

1. Die Exstirpation einer Nebenniere kann mit Rücksicht auf das Fehlen aller Krankheitssymptome als ein bedeutungsloser Eingriff betrachtet werden. Die kompensatorische Hypertrophie, welche sich in der zurückgelassenen zweiten Nebenniere, beziehungsweise in den etwa vorhandenen akzessorischen Organen mit Sicherheit entwickelt, beweist aber, daß die Unschädlichkeit des Eingriffes nicht etwa auf den Mangel einer funktionellen Bedeutung des Organs zurückzuführen, sondern nur darin begründet ist, daß der Ausfall durch die vikariierende Tätigkeit des noch vorhandenen Paarlings beziehungsweise anderer gleichwertiger Gewebselemente gedeckt wird. In der Hypertrophie gelangt diese funktionelle Mehrleistung anatomisch zum Ausdruck.

2. Die Exstirpation beider Nebennieren führt in der Regel bei allen Tierarten in kürzester Frist (nach Stunden oder wenigen Tagen) zum Tode. Bemerkenswert ist, daß ganz junge Tiere, welche von der Mutter gesäugt werden, erst nach einer längeren Zeit (11—15 Tage) zugrunde gehen. Bei der Konstanz dieser Operationsfolge, insbesondere auch dann, wenn nach vorheriger Verlagerung der Organe nur ein leichter operativer Eingriff ausgeführt wurde, unterliegt es wohl kaum einem Zweifel, daß der Tod nicht etwa auf die Schwere der Operation, auf Nebenursachen oder Infektion etz., sondern einzig und allein auf den Funktionsausfall der Or-

gane zurückzuführen ist. Die Nebennieren sind lebenswichtige und **lebensnotwendige Organe.**

3. Für den Endeffekt der totalen Nebennierentfernung ist es im allgemeinen gleichgültig, ob die Operation einzeitig oder in zwei voneinander durch einen kürzeren oder längeren Zeitintervall getrennten Sitzungen ausgeführt wurde. Doch ist die Lebensdauer im ersten Falle eine viel kürzere, so daß der plötzliche Wegfall des Organs mit der Fortdauer des Lebens unvereinbar zu sein scheint. Das längere Überleben bei der zweizeitigen Exstirpation dürfte darin seine Erklärung finden, daß bei manchen Tierarten (Kaninchen) in der Zwischenzeit die etwa vorhandenen akzessorischen Gewebe kompensatorisch hypertrophieren und nach Ausfall des Paarlings eine Ersatzleistung entfalten. In vielen Fällen können sie diese allerdings nur in unzureichendem Maße vollbringen.

4. Die beobachteten Ausnahmsfälle von Überleben der Tiere nach Exstirpation beider Nebennieren, welche bei einzelnen Tierarten, Hunden und Katzen äußerst selten, bei anderen, z. B. beim Kaninchen, häufiger, bei der Ratte ziemlich oft, beim Meerschweinchen aber fast niemals vorkommen, sind, soweit sie nicht auf die von vornherein mangelhafte Totalexstirpation bezogen werden können, in den besonderen anatomischen Verhältnissen begründet. Das Überleben hängt in diesen Fällen zweifellos mit dem Vorhandensein akzessorischer Organe zusammen.

Sind doch diese Gebilde bei Hunden und Katzen relativ selten, bei Kaninchen in zirka 15—20%, bei Ratten in fast 50% der Fälle, beim Meerschweinchen hingegen nur äußerst selten (maximal in 4% der Fälle) anzutreffen.

5. Die partielle Zerstörung beider Nebennieren, die Entfernung der einen und verschieden großer Anteile der anderen, oder eine ziemlich gleichmäßige Destruktion beider kann entweder ohne Folgen vertragen werden oder führt ebenso wie die totale zum Tode. Das Überleben ist in erster Reihe vom Grade der Zerstörung abhängig. Nach *Pellegrino (e)* führt die Entfernung der einen Nebenniere und die gleichzeitige totale Entnervung der anderen akut zum Tode.

Die Frage nach der Menge der zur Erhaltung des Lebens notwendigen Nebennierensubstanz wurde wiederholt experimentell geprüft. Mathematisch genaue Maße waren allerdings kaum zu erwarten. *Langlois* fand bei Kaninchen und Hunden etwa $^1/_6$—$^1/_{11}$ des Gesamtgewichtes hinreichend. Ich sah, daß Katzen, Kaninchen, Hunde stets überlebten, wenn nach der Entfernung der einen Nebenniere etwa $^3/_4$ der anderen exstirpiert wurde, somit etwa $^1/_8$ der gesamten Nebennierensubstanz übrig blieb. In vereinzelten Fällen waren noch kleinere Nebennierenreste hinreichend. *H.* und *A. Cristiani* haben bei der Ratte festgestellt, daß nach Exstirpation der einen Nebenniere die Entfernung der Hälfte der anderen anstandslos vertragen wird. Nimmt man aber mehr als die Hälfte weg, dann gehen einzelne Tiere ein, andere überleben. Die

Autoren meinen, daß auch ein sehr geringer, weniger als $^1/_4$ des Gesamtgewichtes betragender Anteil des Organes für die Erhaltung des Lebens ausreichend sein kann.

Die Bedeutung der Rinden- und Marksubstanz bei der Exstirpation.

In meinen Versuchen partieller Nebennierenexstirpationen konnten Beobachtungen gemacht werden, welche nur in dem Sinne zu deuten waren, daß es sich beim Zurücklassen von Nebennierenresten keineswegs ausschließlich darum handeln kann, wieviel, sondern welchen Anteil des Organes man zurückläßt. Aus den Exstirpationsversuchen, durch welche bis dahin nur die Frage der Lebenswichtigkeit der Nebenniere als eines einheitlichen Organes entschieden werden sollte, konnten somit auch Aufschlüsse über die Bedeutung der einzelnen Anteile, über die Lebenswichtigkeit des Interrenal- und Adrenalsystems, gewonnen werden.

Die Frage, ob bei der Lebensnotwendigkeit der Nebennieren die Marksubstanz oder die Rindensubstanz in Betracht komme, schien allerdings zu jener Zeit, als sie aufgeworfen wurde, schon in einem bestimmten Sinne entschieden zu sein. Es war die später zu erörternde, besondere physiologische Wirkung des Nebennierenextraktes bereits bekannt. Es war weiterhin wenigstens zum Teile schon bekannt, daß die im Extrakte enthaltene wirksame Substanz aus dem Markgewebe stammt und durch die Nebennierenvene intra vitam in die Blutbahn gelangt.

Angesichts dieser nachgewiesenen physiologischen Funktion der Marksubstanz war der Schluß naheliegend, daß die Tiere die Exstirpation der Nebennieren nur deswegen nicht überleben, weil ihnen eine im Nebennierenmarke produzierte Substanz fehlt, die für eine Reihe von Funktionen im Tierkörper unerläßlich notwendig ist. Nach *Cybulski (b)* sollte diese Substanz die Tätigkeit jener nervösen Zentren, welche das Herz, die Gefäßmuskeln, die Atem- und vielleicht auch die ganze Körpermuskulatur beherrschen, im Zustande tonischer Spannung erhalten. Nach Entfernung der Nebennieren muß das Tier sterben, nachdem diese zum Leben unumgänglich notwendigen Nervenzentren beim Fehlen steter Erregung zu funktionieren aufhören. Als Beweis für diese Annahme wurde angeführt, daß bei den nebennierenlosen, moribunden Tieren der Blutdruck äußerst niedrig ist, und daß durch die Behinderung der Respiration (Abklemmung der Trachea) keine dyspnoische Drucksteigerung und keine dyspnoischen Krämpfe auszulösen sind.[1]) Durch Injektion von Nebennierenextrakt wird

---

[1]) *Durdufi* stellte später (1900) die Hypothese auf, daß die kardio- und angiotonische Wirkung der Asphyxie nicht direkt durch Kohlensäureüberladung des Blutes, sondern indirekt dadurch zustande kommt, daß die Venosität des Blutes die günstigen Bedingungen herstellt, unter welchen die wirksame Substanz der Nebenniere ihre physiologische Aufgabe am leichtesten erfüllen kann.

aber eine Drucksteigerung und damit in gewissem Ausmaße eine Wiederbelebung erreicht. Das dyspnoische Blut erzeugt nunmehr die gewohnten Erstickungssymptome.

Die Beweiskraft solcher Versuche werden wir allerdings nicht sehr hoch einschätzen, wenn wir bedenken, daß einerseits bei jedem moribunden Tiere ein niedriger arterieller Blutdruck und eine geringe Reaktionsfähigkeit auf den dyspnoischen Reiz vorhanden ist, und andererseits das Nebennierenextrakt bei jedem moribunden Tier seine drucksteigernde und wiederbelebende Wirkung in der gleichen Weise zu entfalten vermag.

Beweisender für die Beteiligung der Marksubstanz beim Nebennierentode schien die Tatsache zu sein, daß die Exstirpation beider Nebennieren von einem beträchtlichen Absinken des arteriellen Druckes unmittelbar gefolgt ist. *Strehl* und *Weiss* haben die Ursache für diese Drucksenkung in dem Aufhören des Zuflusses der blutdrucksteigernden Substanz gesucht und beziehen sich hierbei auf folgendes Experiment am Kaninchen:

Wenn man nach Exstirpation der einen Nebenniere die abführende Vene der anderen durchschneidet oder abklemmt, so tritt — nicht in allen Fällen, „sogar nur in der weitaus Minderzahl der Fälle“ — eine bedeutende Blutdrucksenkung ein. Wird die Venenklemme gelöst, so steigt der Blutdruck wieder zur Norm an. *Young* und *Lehmann* fanden bei Wiederholung desselben Versuches an Hunden, daß nach dem Zuziehen von um beide Nebennieren gelegten Ligaturen der Arteriendruck nur in geringem Ausmaße und allmählich absinkt, daß aber die Eröffnung der Ligaturen nach 10—30 Minuten (3mal von 8 Versuchen) von einer deutlichen Drucksteigerung gefolgt ist. *R. H. Kahn (d)* berichtet über zahlreiche Abklemmungsversuche, in welchen sich der Blutdruck nach vorsichtiger Abklemmung fast nie änderte, dagegen konnten durch die geringsten Manipulationen in der Umgebung der Nebenniere sehr häufig Drucksenkungen erzielt werden.

Der Versuch von *Strehl* und *Weiss* wird meines Erachtens in seiner Bedeutung überhaupt sehr überschätzt. Eigentlich würde er nur zeigen, daß mit dem Nebennierenblute die in dem Organe gebildete besondere Substanz ständig in den Kreislauf gelangt. Sollte das Fehlen dieser Substanz, beziehungsweise die dadurch bedingte Herabsetzung des arteriellen Druckes die Ursache des Todes nach der totalen Nebennierenausrottung sein, so müßte man erwarten, daß sich an diesen Eingriff ein zunehmender Niedergang der somatischen Beschaffenheit der Tiere, ein stetiges Sinken des Blutdruckes unmittelbar anschließen würde. Die von *Strehl* und *Weiss* beschriebene Drucksenkung hielt aber nicht lange an, die Autoren selbst haben sie nur einige Sekunden lang verzeichnet. *Lewandowsky (c)* fand schon 30 Minuten nach der Exstirpation beider Nebennieren normale Blutdruckhöhe.

Ich konnte feststellen, daß nach der Entfernung der extraperitoneal verlagerten Nebenniere eine Drucksenkung nur für kurze Zeit (15—30 Minuten) eintritt, wenn die Schädigung des Tieres durch die Narkose und

Operation keine hochgradige war. Nach dieser Zeit steigt der Blutdruck wieder allmählich an und kann am nächsten Tag einen normalen Wert aufweisen. Nur wenn man tiefer narkotisiert und per laparotomiam die Nebennieren entfernt, sinkt der Druck stärker und einzelne Tiere erholen sich dann nicht mehr. Bei technisch einwandfreier Operation gehört es, wie schon *Hultgren* und *Andersson* hervorgehoben haben, zur Regel, daß die Tiere nach Entfernung beider Nebennieren erst nach einem 2—3tägigen Intervall vollkommenen Wohlbefindens, innerhalb welcher Zeit der Blutdruck keineswegs herabgesetzt ist, zugrunde gehen. Dies gilt noch mehr von Versuchen, in welchen die Nebennieren extraperitoneal verlagert und erst sekundär entfernt werden. Einige Stunden ante mortem ist dann eine deutliche und allmählich zunehmende Blutdrucksenkung zu konstatieren, doch beobachtet man das Gleiche auch bei sonstigen moribunden Tieren. Nachdem weder die Ligatur der Venen, noch die Exstirpation der Nebennieren von einer nennenswerten Drucksenkung unmittelbar gefolgt ist, fehlt der strikte Beweis dafür, daß allein der Wegfall der den Blutdruck steigernden Substanz den Tod der Tiere herbeiführt.

Einen solchen kann ich auch in dem neuestens von *Battelli* und *Stern* publizierten interessanten Versuche nicht erblicken. Diese Experimentatoren verbanden bei zwei Hunden, deren einem beide Nebennieren exstirpiert waren, die Karotiden wechselseitig miteinander und beobachteten nach 6—8 Stunden bei dem epinephrektomierten Tier Verkleinerung des Pulses und Temperatursenkung; bald darauf sank auch der Blutdruck beim normalen Hunde und beide gingen im Verlaufe von 14 Stunden zugrunde. Bei der Autopsie zeigte es sich, daß sich der normale Hund gewissermaßen in den nebennierenlosen verblutet hatte. Der letztere hatte hochgradig hyperämische Bauchorgane, während der normale Hund äußerst blutarm geworden war. Der seiner Nebennieren beraubte Hund gab also weniger Blut an den anderen ab, als er von diesem empfangen hat. Der Versuch beweist aber nur, daß nach Entfernung der Nebennieren der Blutdruck niedriger ist als beim normalen Tier und daß durch den Wegfall der Nebenniere die Regulation des Gefäßtonus Schaden erleidet. Über die Ursache des Todes beim totalen Mangel der Nebennieren liefert auch dieser Versuch keine Aufklärung.

Für die Annahme, daß beim Nebennierentode auch der andere Anteil des Organes, die Rindensubstanz, beteiligt sein kann oder mit anderen Worten für die funktionelle Bedeutung und **Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes** läßt sich auch eine Reihe von gewichtigen Gründen anführen.

Die wiederholt festgestellte Tatsache, daß jene akzessorischen Organe, welche nach Entfernung der Nebennieren zur Erhaltung des Lebens hingereicht haben, ausschließlich aus Rindensubstanz bestehen, also nach unseren heutigen Anschauungen ausschließlich dem Interrenalsystem angehörig sind, ferner der Nachweis der kompensatorischen Hypertrophie dieses Gewebes nach der Nebennierenexstirpation waren die An-

haltspunkte, auf welche gestützt ich den Beweis für die Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes zu erbringen versucht habe.

An Säugetieren (Kaninchen und Hunden) fand ich im Anschlusse an die Feststellung der ad conservandam vitam notwendigen Quantität von Nebennierengewebe, daß die Tiere überleben können, wenn man ihnen $^1/_8$, sogar weniger ihrer Nebennierensubstanz zurückläßt, vorausgesetzt, daß der zurückbleibende Anteil aus Rindengewebe besteht. In weiteren Versuchen zeigte es sich, daß Tiere, denen die eine Nebenniere und die Marksubstanz des Paarlings vollkommen exstirpiert wurde, mit dem zurückbleibenden größeren oder kleineren Rindenrest ohne krankhafte Störung fortleben konnten. Hierbei fanden sich bei 5 überlebenden Kaninchen nur in einem Falle zwei kleine Beizwischennieren an der Vena cava rechts vor. Andererseits blieb in einer Reihe von Versuchen die Zerstörung des Nebennierenmarkes, soweit sich eine solche nach Spaltung des Organes operativ ausführen ließ, ohne Folgen, während es mir nie gelungen ist, Tiere, denen durch möglichst sorgfältige Abtragung die Nebennierenrinde entfernt und die Marksubstanz nach Tunlichkeit geschont wurde, am Leben zu erhalten.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen berichteten *Vassale* und *Zanfrognini* (1902) über Versuche an Katzen und Kaninchen, bei welchen die totale Ausrottung der Marksubstanz in derselben Weise zum Tode geführt hatte, wie die totale Nebennierenexstirpation, während die Tiere nach partieller Markzerstörung zirka 3 Wochen lebten und dann unter kachektischen Erscheinungen zugrunde gingen. Die Autoren führen den Tod auf den Ausfall des Markgewebes zurück, während sie die Fälle von Überleben durch das Vorhandensein extrakapsulärer chromaffiner Körper erklären wollen.

H. und *A. Cristiani (c)* kamen bei ihren Versuchen an Ratten zu dem Schlusse, daß bei diesen Tieren schon sehr geringe Reste der Nebennieren hinreichen, um die Tiere am Leben zu erhalten, wenn der zurückgebliebene Teil Marksubstanz in hinreichender Menge und guter Beschaffenheit enthält, während größere nur aus Rindensubstanz bestehende Reste den Tod nicht verhüten können.

Die Versuche von *Vassale* und *Zanfrognini,* sowie die bestätigenden von *Ciuffi*, sind mit Rücksicht auf das Fehlen näherer Angaben über die angewandte Operationstechnik nur schwer zu beurteilen. Die anscheinend einwandfreien Versuche von *H.* und *A. Cristiani* sind aber für die vorliegende Frage kaum verwertbar, denn, wie wir wissen, sind bei der von ihnen verwendeten Tierart, den Ratten, Beizwischennieren besonders im Hoden ungemein häufig. Diese Tiere besitzen stets interrenales Gewebe in hinreichendem Ausmaße, und tatsächlich konnte ich mich neuerdings wieder durch eigene Versuche überzeugen, daß Ratten, namentlich männliche geschlechtsreife Tiere, die totale Exstirpation der Nebennieren in einer großen Anzahl von Fällen überleben. Dem von *Cristiani* zurückgelassenen Rest kann demnach eine funktionelle Bedeutung nicht zuerkannt werden. Selbst die total epinephrektomierten Ratten sind nicht neben-

nierenlos, sondern zeigen normalen Tieren gegenüber nur eine Einschränkung ihrer beiden Nebennierensysteme.

Im übrigen hat schon *A. Kohn (k)*, der die hohe physiologische Bedeutung des chromaffinen Gewebes und demnach die Lebenswichtigkeit desselben besonders betont, einige Bedenken gegenüber den Schlußfolgerungen der italienischen und französischen Autoren aus ihren partiellen Exstirpationsversuchen geäußert. Er sagt: „Die totale Vernichtung der Marksubstanz soll zum Tode führen. Nun besitzen aber manche Säugetiere, wie Katzen und Kaninchen, ansehnliche Mengen chromaffinen Gewebes außerhalb der Nebenniere an der ventralen Fläche der Bauchaorta. Warum bewahren denn diese nicht die nebennierenlosen Tiere vor dem Tode, wenn dies schon ein kleiner Markrest vermag?" Nach *Kohn* sind die Versuchsergebnisse bei Amphibien noch schwieriger mit dieser Ansicht zu vereinigen. „Bei diesen ist die Menge des extrakapsulären chromaffinen Gewebes im Sympathicus gegenüber der Marksubstanz recht bedeutend und doch sollen nach vollständiger Nebennierenzerstörung auch Frösche und Tritonen zugrunde gehen. Wieso kommt es, daß das reichliche extrakapsuläre chromaffine Gewebe, das bei diesen Tieren nach der Operation zurückbleibt, die tödlichen Folgen nicht aufhalten kann, wenn schon ein winziger Nebennierenrest, der vielleicht gar keine chromaffinen Zellen enthält, genügte, um viele Wochen lang das Leben zu erhalten?" Die Antwort, welche ich auf diese Frage geben kann, lautet: Zum Überleben brauchen die Tiere keine Marksubstanz, denn sie besitzen stets genügend extrakapsuläres chromaffines Gewebe, sie haben noch die freien Anteile des Adrenalsystems. Erst wenn es gelingen würde, was ja technisch undurchführbar ist, auch alle diese Anteile des Adrenalsystems zu exstirpieren, könnte man den Tod der Tiere auf das Fehlen der Funktion dieses Organsystems zurückführen.

Die aus der besonderen Leistung klar hervorgehende physiologische Bedeutung des Adrenalsystems und seiner Unterabteilung, des Nebennierenmarkes, kann natürlich nicht bestritten werden. Wenn man aber das Adrenalsystem sicherlich als lebenswichtig und lebensnotwendig anerkennt, so geht dieser Schluß nicht aus den Exstirpationsversuchen hervor. Diese führen vielmehr zum Ergebnis, daß für das Überleben der Tiere die Rinde oder richtiger gesagt das Interrenalgewebe notwendig ist.[1])

Bei Erörterung der Transplantationsversuche werden wir auf diese Frage nochmals zurückkommen.

---

[1]) Ein interessanter Versuch von *Pende (e)* scheint mir in gleichem Sinne zu sprechen. Dieser Autor stellte zunächst fest, daß die totale Enervation der Nebenniere nach einem Zeitraume von mehreren Wochen eine hochgradige Atrophie der Marksubstanz zur Folge hat, während die Rinde fast vollkommen unverändert bleibt. Er entfernte nun bei einer zwei Monate alten Katze die rechte Nebenniere. Zwei Monate später wurde die linke Nebenniere vollkommen entnervt. In den folgenden 14 Tagen trat nur eine leichte Anämie und eine auffallende Kälteempfindlichkeit auf, dann normales Verhalten. Fast 6 Monate nach der zweiten Operation wird die linke ener-

Exstirpationsversuche an Fischen.

Während meines Aufenthaltes in der zoologischen Station in Neapel im Jahre 1899 habe ich Versuche unternommen, um die hier diskutierte Frage nach der Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes an Fischen zur Entscheidung zu bringen. Die vollkommene örtliche Trennung der Interrenal- und Adrenalorgane bei den Selachiern schien mir hierfür die günstigsten Bedingungen zu geben. Auf die experimentelle Exstirpation des Adrenalsystems mußte ich allerdings von vornherein verzichten. Selbst der unter dem Namen Axillarherz bekannte erste große Adrenalkörper kann wegen seiner innigen Beziehung zu der großen Kardinalvene nicht exstirpiert werden. Die Interrenalkörper bieten aber für die Exstirpationsversuche relativ günstige Verhältnisse.

Der Interrenalkörper der Squaliden (Fig. 96) bildet einen langen, schmalen, zwischen beiden Nieren gelegenen und teilweise von diesen zugedeckten Streifen, welcher noch kranialwärts in Form einzelner Streifen oder punktförmiger Körperchen diskontinuierlich fortgesetzt ist. Um den Interrenalkörper bloßzulegen, sind die Nieren von der hinteren Bauchwand abzuheben. Bei einzelnen Spezies ist er allerdings in die Nierensubstanz eingebettet und wird erst bei der Präparation sichtbar. Bei meinen Versuchen wurden kleine Exemplare von Scyllium cattulus und Scyllium canicula verwendet. Die Exstirpation des Interrenalkörpers gelang mir in 12 Fällen. Von den operierten Tieren blieben 2 nur 8 beziehungsweise 10 Tage am Leben, während die übrigen Tiere länger als 3 Wochen überlebt haben und dann getötet wurden. Nur bei den zwei nach kürzerer Frist zugrunde gegangenen Tieren konnte durch die anatomische Untersuchung das völlige Fehlen von Interrenalgewebe nachgewiesen werden. In allen übrigen Fällen fanden sich bei der Sektion mehr oder minder große Reste von Interrenalgewebe, das bei der histologischen Untersuchung deutliche Zeichen von Hypertrophie aufwies.

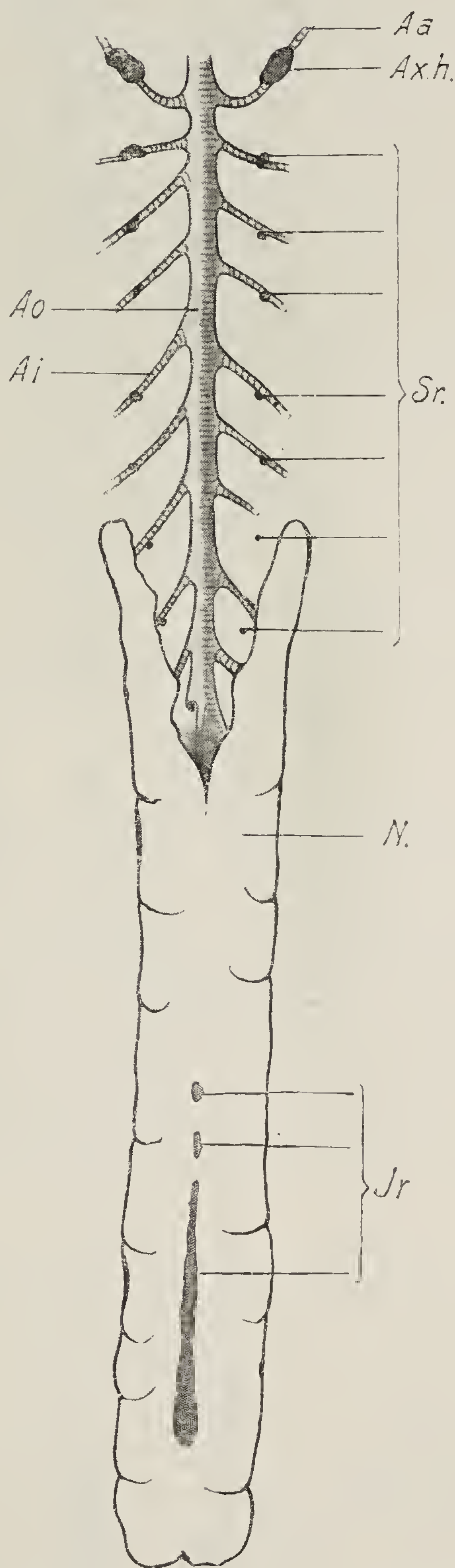
Viel instruktiver waren die Versuche an Rajiden. Hier sind die anatomischen Verhältnisse für das Experiment ungleich günstiger. Bei den meisten Rajiden findet man paarige runde oder ovale, rechts und links von der Mittellinie zwischen beiden Nieren gelegene Körperchen, die nur manchmal durch eine schmälere oder breitere Brücke zur Vereinigung gelangen (Fig. 97). Bei den von mir benützten Rajiden (Torpedo marmorata,

---

vierte Nebenniere exstirpiert. Sie zeigt histologisch eine wohl erhaltene Rinde, während das Mark so hochgradig atrophiert ist, daß nur vereinzelte geringe Reste anzutreffen sind. Nach der Entfernung der zweiten Nebenniere trat bereits nach zwei Tagen Nahrungsverweigerung, Temperaturabfall und zunehmende Muskelschwäche ein. Das Tier ging am 15. Tage hochgradig abgemagert und asthenisch, unter Konvulsionen zugrunde. Das Fehlen der Marksubstanz auf der einen Seite und der allmählich zunehmende Schwund derselben auf der anderen bewirkten somit hier keine Störung, solange die Rinde in genügender Menge vorhanden war. Erst nach der Entfernung der Rinde und der dadurch herbeigeführten Einschränkung des Interrenalsystems auf etwaige Beizwischennieren folgten die Ausfallserscheinungen und der Tod.

Torpedo occellata, Raja batis, Raja punctata, Raja clavata) liegt gewöhnlich der eine größere Interrenalkörper rechts oder links ungefähr an der kaudalen Vereinigungsstelle beider Nieren, während auf der anderen Seite weiter kranialwärts am medialen Nierenrande zuweilen noch eine Reihe weiterer Körperchen gefunden wird. Wenn man mit den anatomischen Verhältnissen vertraut ist und auf das Vorkommen versprengter Interrenalkörper achtet, so kann man bei diesen Tieren mit großer Wahrscheinlichkeit eine totale Exstirpation des Interrenalgewebes ausführen.

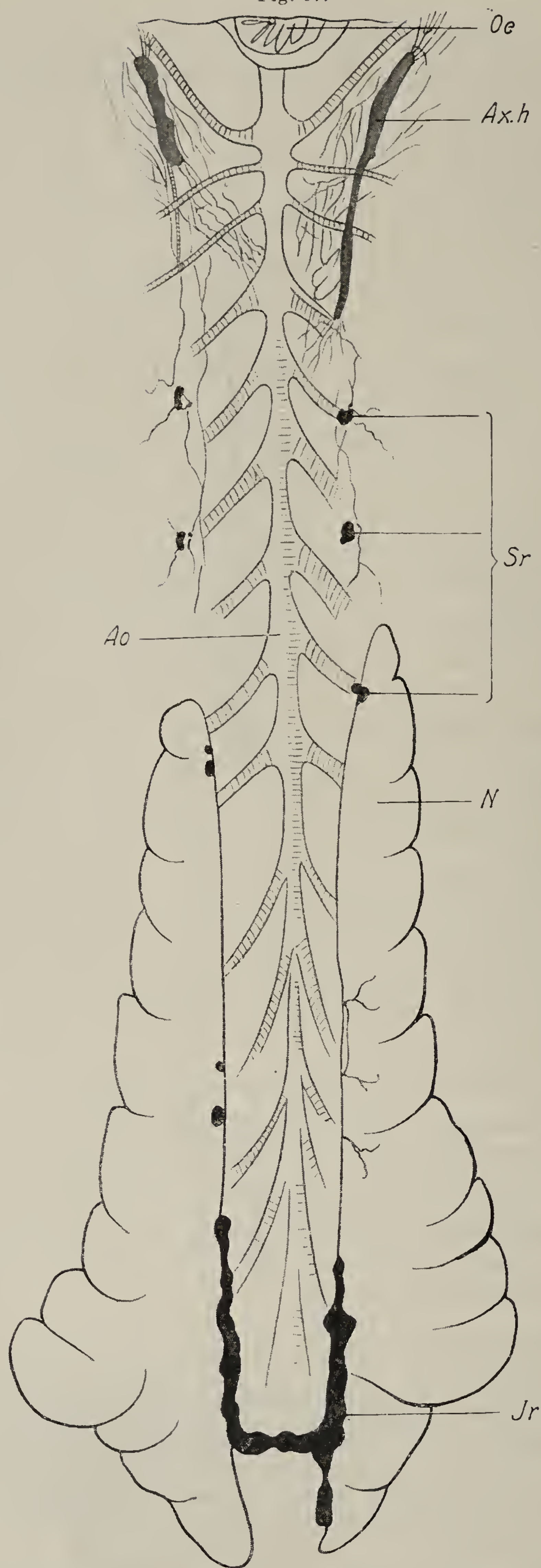
Fig. 96.



Ventrale Ansicht der Niere, der Supra- und Interrenalkörper von Chimaera monstrosa. Natürliche Größe.
Ao. = Aorta. *Aa.* = Art. axillaris. *Ai.* = Symmetrische Arterienzweige. *N.* = Niere. *Sr.* = Suprarenalkörperchen. *Ax. h.* = Axillarherz. *Jr.* = Interrenalkörper.

Von 32 Versuchen habe ich in 27 Fällen keine Spur von Interrenalgewebe, in einem Falle einen etwa hirsegroßen und nur in 4 Fällen etwa erbsengroße Interrenalkörper bei der Sektion gefunden. Versuchstiere, welche schon in den ersten 48 Stunden nach der Operation zugrunde gingen, sind aus der Versuchsreihe von vornherein ausgeschieden worden, denn es zeigten sich in diesen Fällen stets Veränderungen, welche den Eintritt des Todes hinreichend erklären konnten. Abgesehen von der stärkeren Blutung und Zertrümmerung des Nierengewebes war vor allem das Durchschneiden der Bauchnähte und der dadurch bedingte Eingeweideprolaps häufig die Todesursache. In den gelungenen Experimenten zeigten die operierten Tiere in den ersten 3—4 Tagen nach der Operation keinerlei wahrnehmbare Veränderung in ihrem Befinden. Die ersten Erscheinungen traten ungefähr am 7.—8. Tage auf. Die Tiere sind zunächst durch ihre geringere Lebhaftigkeit und Beweglichkeit aufgefallen. Das spontane Herumschwimmen im Bassin ist zunehmend seltener geworden. Die Tiere waren weiters auffallend blasser gefärbt, als die mit ihnen im gleichen Bassin gehaltenen Kontrolltiere. 14—18 Tage nach der Operation war bereits eine so hochgradige Muskelschwäche zu konstatieren, daß die Tiere fast auf keine Weise mehr zum

Fig. 97.



Ventralansicht der Niere, die Suprarenal- und Interrenalkörper von Raja batis. Natürliche Größe. Nach *Vincent*. *Oe.* = Oesophagus. *Ao.* = Aorta *Ax. h.* = Axillarherz. *Sr.* = Suprarenalkörperchen. *N.* = Niere. *Jr.* = Interrenalkörper.

Schwimmen zu bewegen waren. Sie lagen zumeist, in ihrer Hautfarbe stark abgeblaßt, den ganzen Tag über in einer Bassinecke und nahmen auch keine Nahrung auf. Auch auf Reize reagierten solche Tiere kaum mehr. Spätestens 3 Wochen post operationem gingen solche ihrer Interrenalorgane beraubten Rajiden unter den Erscheinungen allgemeiner Prostration zugrunde. Bei der Sektion fand sich keine nachweisbare Todesursache. Der Magen war stets leer und die Blutfarbe blaß.

Von jenen 5 Fällen, wo Reste von Interrenalgewebe unabsichtlich zurückgelassen wurden, blieb nur ein Tier, das bei der Sektion einen erbsengroßen Interrenalkörper hatte, ohne Zeichen von Muskelschwäche länger als 4 Wochen am Leben und wurde dann getötet. In diesem Falle sowie bei den übrigen 4 unter den Zeichen des Mangels der Interrenalkörper zugrunde gegangenen Tieren fand sich eine histologisch d e u t l i c h nachweisbare Hypertrophie der zurückgelassenen Reste.

Durch diese Versuche glaube ich wohl einwandfrei den Beweis erbracht zu haben, daß die A u s r o t t u n g des I n t e r r e n a l g e w e b e s a l l e i n mit der Fortdauer des L e b e n s u n v e r e i n b a r ist und unter Erscheinungen zum Tode führt, welche den

nach der Nebennierenexstirpation zu beobachtenden an die Seite zu stellen sind.

Mit meinen Versuchen an Knorpelfischen stehen aber die Versuchsergebnisse von *Pettit (g)* und dann von *S. Vincent (i)* an Knochenfischen anscheinend in auffallendem Widerspruche. Diese Forscher fanden, daß Aale, denen sie die Nebennieren exstirpierten, noch Monate lang nach der Operation lebten und keine Veränderungen in ihrem Verhalten darboten. Als Nebenniere der Knorpelfische betrachteten sie die ausschließlich aus Interrenalgewebe bestehenden, an der ventralen oder dorsalen Fläche der Nieren gelegenen *Stannius*schen Körperchen. Die Versuche am Aal würden das Gegenteil dessen beweisen, was ich an Selachiern feststellen konnte. Dieser Widerspruch schien mir um so bedeutungsvoller, als ich mit Rücksicht auf die genaue Versuchsanordnung und die völlige Übereinstimmung in den Angaben von *Pettit* und *Vincent* eine mangelhafte Beobachtung oder Versuchsfehler irgendwelcher Art für denselben nicht verantwortlich machen konnte. Aus dem gleichen Grunde schien mir eine Wiederholung der Versuche kaum irgend welche neue Ergebnisse zu versprechen, so daß ich zunächst eine Erklärung für das differente Verhalten von Teleostiern und Selachiern nicht auffinden konnte.

Durch die exakte anatomische Arbeit von *Giacomini* ist aber in neuester Zeit dieser Widerspruch in befriedigender Weise aufgeklärt worden. *Giacomini (l—p)* weist gerade beim Aal und neuerdings auch bei anderen Spezies von Teleostiern nach, daß neben den *Stannius*schen Körperchen und dem in der Nähe gelegenen versprengten Interrenalgewebe, welches er das hintere oder kaudale Interrenalorgan nennt, noch ein vorderes kraniales Interrenalsystem in Form einzelner Körperchen am vorderen Rande der Kopfniere, den hinteren sowie den vorderen Kardinalvenen angelagert, ein konstantes Vorkommnis darstellt (vgl. Fig. 77—80).

Überblickt man die große Ausbreitung dieses vorderen Interrenalsystems und betrachtet man die große Menge des vorhandenen Interrenalgewebes, so gelangt man zu der Überzeugung, daß die Versuche, in welchen beim Aal die *Stannius*schen Körperchen entfernt worden sind, für die Frage der Lebenswichtigkeit des Interrenalgewebes keine Beweiskraft besitzen können, denn es sind stets große Anteile dieses Organsystems zurückgeblieben, welche das Überleben der Tiere hinreichend verständlich machen.

Daß *Vincent* noch in seinem Sammelreferate (*u*, 1910) seine Versuche am Aal meinen Ergebnissen an Selachiern entgegenstellt und zu dem Schlusse gelangt, daß die Rinde der Nebenniere für das Leben der Tiere nicht wesentlich ist, dürfte wohl so zu erklären sein, daß er die schöne anatomische Arbeit von *Giacomini* aus dem Jahre 1908 noch nicht kannte.

Symptomatologie des Nebennierenausfalles bei Tieren.

Die bei den verschiedenen Tierarten nach der Nebennierenentfernung auftretenden Symptome werden von den Autoren nicht übereinstimmend geschildert. Es liegt dies hauptsächlich daran, daß bei der kurzen Lebensdauer der operierten Tiere oft schwer zu entscheiden ist, was auf den Wegfall der Organfunktion und was auf die mit dem operativen Eingriff in Zusammenhang stehenden, eventuellen Komplikationen zurückzuführen ist. Überdies ist das Krankheitsbild des Nebennierenausfalles selbst keineswegs einheitlich und derart klar umschrieben, daß eine sichere Abgrenzung möglich wäre.

Wenn von einer unmittelbar nach der Operation einsetzenden schweren Erkrankung berichtet wird, die sich in hochgradiger Muskelschwäche, schwerer nervöser Depression bis zu lähmungsartigen Zuständen, in herabgesetzter Herz- und Atemarbeit, Abnahme der Körpertemperatur manifestiert, so ist wohl in erster Reihe daran zu denken, daß hier Folgezustände des schweren operativen Eingriffes vorliegen.

Bei einwandfreier Operationstechnik sieht man nämlich im Anschluß an die Exstirpation und nach dem Erwachen der Tiere aus der Narkose kein einziges dieser Symptome, und die operierten Tiere sind nach einigen Stunden von normalen nicht zu unterscheiden. Entfernt man die vorher unter die Haut dislozierten Organe ohne Narkose, dann ist das seiner Nebennieren beraubte Tier ganz frisch und bleibt es in den nächsten 1—2 Tagen. Erst am zweiten und gewöhnlich sogar erst am 3. Tage zeigt sich veränderte Freßlust, etwa 24—48 Stunden vor dem am 4. bis 6. Tage post operationem eintretenden Tode verliert das Tier seine Frische, hat traurige Augen, bleibt ruhig sitzen und nimmt keine Nahrung mehr auf. Von jetzt an nimmt auch die Apathie und die Muskelschwäche erheblich zu, und bei Bewegungen ist große Unsicherheit und Steifigkeit der Hinterbeine zu bemerken. Weiters tritt hochgradige Prostration auf, das Tier kann sich nicht mehr vom Platze bewegen, hat eine schlaffe Parese der Hinterbeine und liegt mit eigentümlich gestreckter Stellung der vorderen und hinteren Extremitäten mit dem Bauche platt auf dem Boden auf. In dieser Phase ist die Körpertemperatur tief herabgesetzt, die Respiration wird zunehmend schwerer und angestrengter, die Herztätigkeit ist unregelmäßig und schwach, und unter diesen paralytischen Erscheinungen geht das Tier zugrunde. Präterminal sind zuweilen vereinzelte Muskelzuckungen, seltener Konvulsionen zu beobachten.

Pende (e) beschreibt bei seinen Tieren, welche nach der zweizeitigen Exstirpation der Nebennieren 10—15—30 Tage gelebt haben, eine zunehmende Abmagerung, Haarausfall, Blässe der sichtbaren Schleimhäute, ausgesprochene Asthenie und Hyperalgesie, zuweilen auch febrile Temperaturen. Im Wachstum der jungen Tiere konnte er niemals eine Differenz gegenüber den Kontrolltieren wahrnehmen.

Betrachten wir nun die Symptomatologie genauer.

Dem als Initialerscheinung beschriebenen Sinken der Körpertemperatur um 2 bis 4 Grade sofort nach der Operation kommt kaum irgend eine Bedeutung zu.

Der Temperaturabfall ist am nächsten Tage bereits verschwunden und das operierte Tier hat normale Temperatur. Diese primäre Temperaturerniedrigung ist auch bei den nach meinem Verfahren operierten Tieren niemals zu beobachten gewesen. Nur bei den durch Blutung, lange Narkose etz. komplizierten Operationen geht die initiale Temperatursenkung in eine kontinuierlich andauernde und fortschreitende über. Im allgemeinen beginnt aber die Temperatur erst 48 Stunden vor dem Tode zu sinken, zu einer Zeit, als sich bereits Erscheinungen der Asthenie zeigen. Von da an ist der Abfall progredient. Man beobachtet statt der Norm von 39° Rektumtemperaturen von 34° und ante exitum von 30° und darunter. *Hultgren* und *Andersson* betrachten den steilen Fall der Temperaturkurve vor dem Tode als charakteristisch für die infolge Exstirpation der Nebenniere zugrunde gehenden Tiere.

Neuestens weisen *Gautrelet* und *Thomas (g)* darauf hin, daß der Temperaturabfall bei nebennierenlosen Tieren in kälterer Umgebung größer ist, indem die Körpertemperatur den Variationen der Umgebungstemperatur folgt. Die Tiere haben eine ungenügende nervöse Wärmeregulation.

Mit größerer Berechtigung ist die nach der Exstirpation der Nebennieren eintretende Abmagerung als kennzeichnend anzusehen. Die Abnahme des Körpergewichtes ist sofort nach der Operation erheblich, später langsamer. Wenn auch ein Teil des Gewichtsverlustes auf den Mangel an Freßlust und das spätere vollständige Fasten der Tiere zurückzuführen ist, so muß doch ein Zusammenhang zwischen Wegfall der Nebennieren und Körpergewichtsabnahme angenommen werden, wenn man fast von allen Experimentatoren übereinstimmend vernimmt, daß auch nach einseitiger Nebennierenexstirpation die Tiere in der ersten Zeit einen erheblichen Gewichtsverlust erleiden und erst nach 2—3 Wochen wieder eine Zunahme erfahren. Es muß hervorgehoben werden, daß Darmstörungen und Durchfall im allgemeinen nicht zu beobachten sind.

Italienische Autoren *(Cioffi, Gibelli* und *Pende)* berichten über das auffällig häufige Vorkommen von Magenulzera bei epinephrektomierten Tieren und verweisen auf den möglichen pathogenetischen Zusammenhang zwischen dem Ausfall der Nebennierenfunktion und der Entstehung des runden Magengeschwürs.

Untersuchungen des Stoffwechsels und systematische Harnuntersuchungen an nebennierenlosen Tieren liegen bisher nur in spärlichem Ausmaße vor. Nach *Alezais* und *Arnaud (c)* soll im Harn nebennierenloser Kaninchen die Menge der Phosphate vermehrt sein. *Nothnagel* betrachtet die nach Zerstörung der Nebennieren bei Kaninchen zuweilen nachweisbare starke Indikanreaktion des Harnes durch Nebenumstände bedingt. Von manchen Autoren wird das Bestehen einer Polyurie behauptet.

Untersuchungen über den Eiweißumsatz sind zuerst von *Hultgren* und *Andersson* an Kaninchen und Katzen nach einseitiger und beiderseitiger Nebennierenexstirpation ausgeführt worden. Es konnte festgestellt werden, daß dieser Eingriff auf den Eiweißumsatz keinen Einfluß ausübt. Wenn die Tiere Nahrung aufnehmen, dann zeigt die an Kohlehydraten reiche Nahrung auch bei nebennierenlosen Tieren seine eiweißsparende Eigenschaft. Beim Fehlen der Nahrungsaufnahme verhält sich der Eiweißzerfall nicht anders, als beim hungernden nicht operierten Tier.

Der Kohlehydratstoffwechsel nebennierenloser Tiere bildete in den letzten Jahren den Gegenstand eingehender Untersuchungen. Zunächst berichteten *Bierry* und *Malloisel* (1908) über die Verminderung der Zuckermenge im Blute bei nebennierenlosen Tieren. *O. Porges (a, c, e)* fand dann, daß einige Stunden nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation das Glykogen der Leber bis auf geringe Reste schwindet und der Zuckergehalt des Blutes auf unternormale Werte sinkt. Bei Kaninchen fanden *Frank* und *Isaak (b)* normale Blutzuckerwerte, so daß diese Autoren auf Grund ihrer, übrigens nicht ganz einwandfreien Kaninchenversuche den Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Fehlen der Nebennieren bestritten. Allen diesen Versuchen haftete der Mangel an, daß die Versuchstiere den Eingriff nur wenige Stunden überlebten.

O. Schwarz (a, b) konnte dann an geschlechtsreifen männlichen Ratten, welche bekanntlich die Entfernung beider Nebennieren ohne eigentliche Krankheitssymptome längere Zeit überstehen, feststellen, daß nach diesem Eingriff das Glykogen der Leber entweder vollständig oder bis auf ganz geringe Spuren geschwunden ist, wobei die Störung der Glykogenie keine Teilerscheinung eines allgemeinen Marasmus der Tiere sein kann, denn sie findet sich auch in jenen Fällen, in welchen die Ratten nach der Epinephrektomie eine Gewichtszunahme aufweisen. Das Leberglykogen der Ratte konnte durch Zufuhr von Trauben- und Rohrzucker in gewissem Umfange restituiert werden. Das negative Ergebnis von Versuchen mit Fütterung löslicher Stärke spricht für eine unvollkommene Ausnützung komplexer Kohlehydrate, während Versuche von Lävulosefütterung, die bei der nebennierenlosen Ratte nicht zur Glykogenbildung führen, auf eine Störung der glykogenbildenden Tätigkeit der Leber hinweisen.

Im letzten Jahre konnten *Kahn* und *Starkenstein* die Angaben von *Schwarz*, welche sich auf die hochgradige Reduktion des Glykogenbestandes bei nebennierenlosen Ratten beziehen, bestätigen, ebenso die Befunde von *Porges* an Hunden. Doch betrachten sie den Glykogenschwund beim Hunde nicht als Folge der Nebennierenexstirpation, sondern des schweren operativen Eingriffs. Diese Autoren zeigen, daß Kaninchen, welche die zweizeitige Nebennierenentfernung längere Zeit (bis zu einem Jahr) überleben, wobei sie sich wohlbefinden und an Gewicht zunehmen, den normalen Glykogengehalt besitzen. Es ergeben sich demnach auffällige Differenzen in dem Verhalten des Glykogenbestandes bei ver-

schiedenen Tierarten. Die Kenntnis desselben ist von großer Bedeutung für das Verständnis einer anderen Erscheinung im Kohlehydratstoffwechsel nebennierenloser Tiere, das ist die sogenannte Piqûre-Glykosurie.

André Mayer (a) hat als Erster gezeigt, daß nach Exstirpation beider Nebennieren beim Kaninchen der Zuckerstich unwirksam ist. Wenn noch bei seinen Versuchen wegen der kurzen Lebensdauer der Tiere eine Shockwirkung nicht ausgeschlossen werden konnte, so haben dann die Nachprüfungen von *Landau (d)* und *R. H. Kahn (d)* sichergestellt, daß beim Kaninchen auch eine zweizeitige Epinephrektomie für die ganze weitere Lebenszeit das Zustandekommen der Zuckerstichglykosurie verhindert. Gestützt auf die Angabe von *Cl. Bernard*, der zufolge der Erfolg des Zuckerstiches an einen gewissen Glykogenreichtum der Leber gebunden ist, glaubte *O. Schwarz*, daß der von ihm bei der Ratte nachgewiesene Glykogenmangel nach Nebennierenverlust die Ursache des Versagens des Zuckerstiches sei. Diese Erklärung kann aber für das Kaninchen nicht akzeptiert werden, nachdem der Glykogengehalt bei diesen Tieren sich in normalen Grenzen bewegt.

Wie aus den Untersuchungen von *Borberg* und neueren von *Kahn (f)* hervorgeht, ist die durch die Nebennierenentfernung erzeugte Verminderung an chromaffinem Gewebe die Ursache für das Ausbleiben der Glykosurie nach dem Zuckerstich. Der Zuckerstich bewirkt eine erhebliche Veränderung des Nebennierenmarkes und der übrigen Paraganglien. Wenn man beim Kaninchen eine Nebenniere exstirpiert, den Zuckerstich macht und dann einige Zeit nach dem Auftreten der Glykosurie die zweite Nebenniere entfernt, so erweist sich beim Vergleiche beider Nebennieren das Mark des zuletzt entfernten Organes hochgradig verändert, seine Chromierbarkeit ist größtenteils geschwunden, die Zellen sind arm an Granulis und reich an Vakuolen, die Gefäße sind größtenteils erweitert und der Adrenalingehalt bedeutend gesunken. Durch den Zuckerstich wird das Nebennierenmark plötzlich in eine übermäßige Funktion versetzt und der Adrenalinmangel ist eine Folge der überaus stürmischen Adrenalinabfuhr. Indem die Zuckerstichwirkung auf einer zentral ausgelösten, und auf dem Wege des Splanchnicus vermittelten Adrenalinsekretion des Markes beruht, muß sie beim Fehlen dieses Vermittlers ausbleiben.

Die gleiche Erklärung gilt für das Ausbleiben der Glykosurie nach Diuretinzufuhr *(Nishi) (b)*, der Koffein- *(Pollak)*, Kohlenoxyd- bzw. Asphyxie-Glykosurie *(Starkenstein) (a)*, sowie der Salzglykosurie beim Kaninchen nach Nebennierenexstirpation. Die letztere kann jedoch bei epinephrektomierten Katzen und Hunden leicht und schnell hervorgerufen werden *(Mc Gigan)*.

Auch in bezug auf die Phloridzinglykosurie verhalten sich die verschiedenen Tierarten different. *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger (c)* fanden, daß bei nebennierenlosen Hunden das Phloridzin nur eine geringfügige Zucker-

ausscheidung hervorruft, während nach *Mc Gigan* beim Kaninchen nach demselben Eingriff die glykosurische Wirkung des Phloridzins die gleiche bleibt. Nach *O. Schwarz* tritt bei Ratten in jedem Zeitpunkte nach der beiderseitigen Nebennierenentfernung auf Phloridzininjektionen reichlich Traubenzucker in den Harn über und die gleichen Phloridzinmengen erzeugen den gleichen Grad von Glykosurie, wie beim normalen Tier. Das Phloridzin ist für die nebennierenlose Ratte stark giftig, und zwar nimmt die Giftempfindlichkeit zu, je länger die Tiere die Nebennierenexstirpation bereits überlebt haben. Eine normale Ratte von za. 150 *g* Gewicht verträgt 1 *g* Phloridzin ohne merkliche Störung ihres Allgemeinbefindens, während nebennierenlose Ratten schon nach 0·2 *g*, später 0·05 *g*, nach fünf Wochen sogar nach 0·01 *g* Phloridzin akut unter heftigen Krämpfen zugrunde gehen. Durch vorherige Adrenalininjektion kann der Eintritt der tödlichen Phloridzinwirkung bedeutend hinausgeschoben werden. Hier könnte die durch das Adrenalin bewirkte Resorptionsverzögerung eine Rolle spielen *(G. Bayer) (d)*.

Das Adrenalin selbst erzeugt auch bei nebennierenlosen Tieren ebenso eine Glykosurie, wie die starke Reizung des zentralen Vagusstumpfes *(Starkenstein)*. Bemerkenswert ist aber, daß nebennierenlose Ratten einige Zeit nach der Operation eine hochgradige Empfindlichkeit für das Adrenalin erlangen, die durch gleichzeitige Glykogendarreichung vermindert werden kann *(Kahn* und *Starkenstein)*.

Alle den Kohlehydratstoffwechsel nebennierenloser Tiere betreffenden Beobachtungen in Zusammenhalt mit den später noch zu besprechenden Versuchen über die glykosurische Wirkung des Adrenalins weisen darauf hin, daß die innere Sekretion der Nebenniere, oder richtiger des Adrenalinsystems sowohl für die Mobilisierung des Blutzuckers, als auch für die Neubildung des Glykogens im Tierkörper von Bedeutung ist.

Das hervorstechendste Symptom des Nebennierenausfalles ist unzweifelhaft die Muskelschwäche, Asthenie und Apathie, die gegen das Lebensende bis zur vollständigen Lähmung zunimmt. Besonders auffallend ist bei Fröschen nach Nebennierenexstirpation die große Trägheit der Muskelbewegungen schon am zweiten Tage nach der Operation, die schließlich in eine Lähmung der hinteren Extremitäten übergeht. *Abelous* und *Langlois (f)* haben diesen Zustand mit der Kurarevergiftung verglichen, denn sie fanden, daß bei nebennierenlosen Tieren die indirekte elektrische Erregbarkeit der Muskeln vom Nerven aus in der letzten Zeit vor dem Tode erloschen ist, während die direkte Erregbarkeit noch bestand. Diese Angaben konnten aber von späteren Untersuchern *(Gourfein, Hultgren* und *Andersson, Biedl)* weder an Fröschen noch an Warmblütern bestätigt werden.[1])

[1]) Nach *W. Radwanska* erweist sich bei Reizung mittels einer Kondensatorentladung die Erregbarkeit der Nerven des nebennierenlosen Frosches fast zehnmal kleiner als beim normalen Tier.

Es muß ausdrücklich betont werden, daß das Krankheitsbild des Nebennierenausfalls weder anfangs, wo nur hochgradige Muskelschwäche und Prostration, noch später, wo bereits komplette Paralysen vorhanden sind, mit der Kurarevergiftung irgendeine Ähnlichkeit aufweist. Hingegen ist die zuerst von *Albanese (b)* gefundene leichte Ermüdbarkeit der nebennierenlosen Tiere und große Empfindlichkeit gegenüber stärkeren Muskelanstrengungen durchaus zu bestätigen. Wenn man solche Tiere zu einer erheblicheren Muskelarbeit zwingt, so wird ihre Lebensdauer sehr verkürzt, ja manche Tiere stürzen während stärkerer Körperbewegungen plötzlich tot zusammen. Anatomisch erweisen sich die Skelettmuskeln intakt.

Nach *W. Radwanska* ist bei nebennierenlosen Fröschen eine erhebliche Abnahme in der Arbeitsleistung der Muskulatur nachzuweisen. Während normale, durch den Induktionsstrom gereizte Frösche mit dem Musculus gastrocnemius eine Arbeit von einigen zehntausend Grammillimetern leisten, schwanken die Werte für die Arbeit der gleichschweren nebennierenlosen Frösche zwischen einigen tausend und einigen hundert Grammmillimetern (z. B. 54.400 *gmm* normales, 4960 *gmm* epinephrektomiertes Tier). Die Arbeitsleistung epinephrektomierter Frösche wird durch systematische Adrenalinbehandlung nachweisbar gesteigert.

Die Störungen von seiten des Nervensystems an nebennierenlosen Tieren, wie Hyperästhesie, vereinzelte Muskelzuckungen sub finem vitae, auch schwere Konvulsionen zeigen nichts Charakteristisches. Nach *Gautrelet* und *Thomas (k)* ist nach der doppelseitigen Epinephrektomie eine Abnahme der direkten und reflektorischen Erregbarkeit des sympathischen Nervensystems zu konstatieren. Die von *Tizzoni, Ettinger* und *Nageotte, Donetti* beschriebenen anatomischen Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem konnten von den späteren Untersuchern *(Stilling, Pende)* nicht angetroffen werden. Auffällig ist die Veränderung im psychischen Verhalten nebennierenloser Ratten, indem vorher wilde und bissige Tiere nach der Operation ruhig und zahm werden.

Die Angabe von *Bossi (a)*, daß die einseitige Entfernung der Nebenniere beim graviden Tiere zu Knochenveränderungen führt, welcher der Osteomalazie des Menschen an die Seite gestellt werden können, ist nach meinen eigenen Erfahrungen und neueren Nachprüfungen *(Soldi, Silvestri* und *Tosatti)* nicht zutreffend. *Gibelli* konnte bei seinen partiell und total epinephrektomierten Tieren keinen Unterschied in der Callusbildung künstlich erzeugter Frakturen gegenüber den Kontrolltieren nachweisen.

Von den Symptomen des Nebennierenausfalls, welche wir aus der menschlichen Pathologie kennen, wäre zunächst die Frage des Auftretens etwaiger Pigmentablagerungen nach der Nebennierenexstirpation zu besprechen.

Die ursprüngliche Anschauung von *Brown-Séquard*, daß die Todesursache nach der Nebennierenexstirpation eine Anhäufung von Pigmenten

im Blute sei, wodurch Embolien und Hämorrhagien im Gehirn entstünden, fand bei den späteren Forschern keinen Anklang. Nur *Boinet (f)* war der Meinung, daß nach Entfernung der Nebennieren sich im Blute und in vielen Organen und Geweben ein schwarzes Pigment anhäufe und sprach demnach von einer experimentellen *Addison*schen Krankheit. Haut- und Schleimhautpigmentationen nach Zerstörung der Nebennieren konnte *Nothnagel* in 3 Fällen, *Tizzoni* in 13 Fällen (12mal nach einseitiger und 1mal nach doppelseitiger Exstirpation der Nebennieren) bei Kaninchen beobachten. *F.* und *S. Marino-Zucco* sahen 14—24 Tage nach der einseitigen Nebennierenexstirpation bei Kaninchen an rasierten Hautstellen linsengroße schiefergraue Flecken auftreten, die sich vergrößerten und nach 2 Monaten verschwanden. Ähnliche Pigmentierungen fanden sie nach Einimpfung von *Pfeiffer*schen Pseudotuberkelbazillen und *Eppinger*schen Cladothrix in die Nebennieren, sowie auch nach subkutaner Injektion von Neurin bei nicht albinotischen Kaninchen. Wie schon von verschiedenen Seiten betont wurde, sind aber alle diese Pigmentierungen nur als zufällige, bei nichtalbinotischen Kaninchen keineswegs seltene Befunde zu betrachten. Keiner der neueren Beobachter konnte bei Tieren im Anschluß an die totale oder partielle Zerstörung der Nebennieren intravitale Pigmentanomalien mit Sicherheit konstatieren.

Durch neuere Versuche von *H. Königstein (c)* ist die gesteigerte Fähigkeit der Haut zur Pigmentbildung an nebennierenlosen Tieren nachgewiesen worden. *Meirowsky (a)* hat gezeigt, daß die vom Körper losgelöste menschliche Haut im Wärmekasten eine Pigmentvermehrung erfährt. Die Stärke der Hyperpigmentierung steht in gewissen Grenzen in einem geraden Verhältnis zur Höhe der Temperatur, der die Hautstücke ausgesetzt werden und ist direkt abhängig von der Eignung des zum Versuch gewählten Individuums und der verwendeten Hautstelle zur Pigmentbildung. Diese postvitale Nachpigmentierung konnte *Königstein* auch in der Haut weißer oder gelblicher Hunde nachweisen, während mit der rasierten oder unrasierten Haut verschieden gefärbter Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse dieses Verfahren versagte. *Königstein* machte nun folgende Experimente: Bei 9 Hunden wurden beide Nebennieren exstirpiert und sowohl vor Beginn der Operation, als auch nach der Entfernung der ersten, sowie der zweiten Nebenniere und endlich in entsprechenden Intervallen nach Beendigung des Eingriffes wurden Hautstücke dem *Meirowsky*schen Verfahren unterworfen. In 5 Fällen war 8—10 Stunden nach der doppelseitigen Epinephrektomie ein deutlich erkennbarer Unterschied gegenüber der Haut des normalen Hundes vorhanden. Während die Haut vor der Operation bloß eine leichte Gelbfärbung zeigte, ist in diesen Hautstücken eine schwarzbraune Verfärbung eingetreten. Unmittelbar nach Entfernung der ersten Nebenniere zeigten sich keine Veränderungen. Nach Entfernung der zweiten Nebenniere war in zwei Fällen sofort eine, wenn auch undeutliche Pigmentvermehrung eingetreten. Das Optimum der Pigmentbildung ist aber nach 8—10 Stunden erreicht und fällt mit dem Ein-

tritte deutlicher Insuffizienzerscheinungen bei den, bis dahin lebhaften und freßlustigen Tieren zusammen. Zwei nebennierenlosen Hunden wurde nach einigen Stunden eine intravenöse Adrenalinkochsalz-Infusion in der Dauer von 2 Stunden gemacht. Die nach der Infusion exstirpierte Haut wurde mit Stücken verglichen, die vorher entnommen waren; hiebei zeigte sich, daß unter der Einwirkung des Adrenalins die bereits deutlich hervorgetretene Hyperpigmentation fast gänzlich wieder rückgängig gemacht wurde.

Den Befund der Pigmentvermehrung in der Haut nebennierenloser Hunde kann ich auf Grund eigener Erfahrungen in Versuchen, welche ich mit *R. Hofstätter* beim Studium der Pigmentbildung unter dem Einflusse verschiedener innersekretorischer Organe gewonnen habe, durchaus bestätigen. Er liefert den ersten experimentellen Nachweis des Einflusses der Nebenniere auf den Pigmentstoffwechsel und eine gut verwendbare Methode zum Studium der komplizierten Pigmentfrage. Die Adrenalinversuche sind aber, wie ich in Übereinstimmung mit *Königstein* hervorheben möchte, nicht hinreichend zur Schlußfolgerung, daß die Marksubstanz der Nebenniere der für die Pigmentbildung einzig in Betracht kommende Anteil der Nebenniere sei.

Das Verhalten des Blutes nach der Nebennierenexstirpation bildete früher vielfach den Gegenstand von Untersuchungen.

Eine besondere Bedeutung wurde der Toxizität des Blutes nebennierenloser Tiere zugeschrieben. Nach *Brown-Séquard* soll das Blut solcher Tiere bei anderen Tieren der gleichen Art, welche gleichfalls ihrer Nebennieren beraubt wurden, das Leben verkürzen, während das Blut gesunder Tiere ihre Lebensdauer verlängere. *Abelous* und *Langlois (c, e)* fanden dann bei Fröschen, Meerschweinchen und Hunden, daß nicht nur das Blut nebennierenloser Tiere, sondern auch alkoholische Extrakte ihrer Muskeln, besonders wenn diese vorher tetanisiert wurden und endlich auch Extrakte tetanisierter Muskeln gesunder Tiere Erschöpfungserscheinungen hervorrufen und bei epinephrektomierten Tieren den Eintritt des Todes beschleunigen. Gesunde Tiere zeigen nach intravenöser Injektion solcher Extrakte nur vorübergehende Vergiftungserscheinungen. *Boinet (e)* und *Mariani* bestätigten diese Angaben. *Boinet* fand auch die übrigen Eingeweide nebennierenloser Tiere stark giftig, *Mariani* eine erhöhte Harntoxizität.

Mariani gibt an, daß die durch Nebennierenextrakt erzeugte Blutdrucksteigerung durch das Blut nebennierenloser Tiere sofort beseitigt wird. Nach *Strehl* und *Weiss* sollen Angaben vorliegen, denen zufolge man dem Blute nebennierenloser Tiere die toxische Wirkung durch Zusatz von Nebennierenextrakt nehmen könne. Auf Grund dieser Angaben, denen noch die Mitteilungen von *Soddu* über den günstigen Einfluß von Aderlaß und Kochsalzinfusionen bei epinephrektomierten Tieren angeschlossen werden können, wird die Ursache der eigenartigen Prostration und schließlich des Todes solcher Tiere in der Anhäufung von schädlichen,

im Stoffwechsel, vor allem in der Muskulatur entstandenen Produkten gesucht. Diese Versuche bildeten die Grundlage der Lehre, der zufolge die Nebennieren die Funktion haben, giftige, ihrer chemischen Natur nach noch unbekannte Substanzen, Abfallsprodukte des Stoffwechsels, unschädlich zu machen. Diese Entgiftungsaktion soll sich nach *Charrin* und *Langlois (b)*, *Boinet (g)* auch gegenüber anderen Giften, wie Nikotin und Bakterientoxinen, äußern. Mit dieser antitoxischen Fähigkeit der Nebennieren, die später mit der sekretorischen in Kombination gebracht wurde, werden wir uns noch später beschäftigen.

Morphologisch fehlt im Blute jeder Anhaltspunkt zu einer Analogie mit den Anomalien bei der *Addison*schen Krankheit des Menschen. *Szymonowicz (c)* fand nach der Epinephrektomie eine Vermehrung der roten Blutkörperchen, während *Boinet* von einer Verminderung der roten und Vermehrung der weißen Blutzellen berichtet. Doch konnten *Hultgren* und *Andersson* in exakten Untersuchungen keine Veränderung des Blutes in bezug auf Hämoglobingehalt und Zahl der körperlichen Elemente feststellen.

Von den hämatopoëtischen Organen zeigt das Knochenmark keine Veränderungen, die Milz zuweilen eine unbedeutende Schwellung mit Hyperplasie der Follikel, der lymphatische Apparat eine auf alle Teile sich erstreckende Hyperplasie. Hier wäre auch die von manchen Autoren besonders hervorgehobene Hyperämie und Hypertrophie der Thymus nebennierenloser und selbst einseitig exstirpierter Tiere *(Auld (d), Pende)* zu erwähnen.

Von den sonstigen Sektionsbefunden wäre in erster Linie das Verhalten der freien Abschnitte des Interrenal- und Adrenalsystems zu berücksichtigen. Es ist bereits betont worden, daß nach einseitiger Epinephrektomie nicht nur die andere Nebenniere vorwiegend in ihren Rindenanteilen, sondern auch etwa vorhandene Beizwischennieren hypertrophieren, und auf diese Weise bei manchen Tierarten (Kaninchen, Meerschweinchen) de norma nicht sichtbare, äußerst kleine und nur aus einer Gruppe von einigen Interrenalzellen bestehende Körperchen zu einer ansehnlichen Größe anwachsen können. Bei der doppelseitigen Exstirpation, wenn sie von einem längeren Überleben der Tiere gefolgt ist, wie dies bei der zweizeitigen Ausführung der Operation z. B. beim Kaninchen zur Regel gehört, sind zumeist akzessorische Interrenalkörperchen im Zustande progredienter Entwicklung und bisweilen mächtig vergrößert anzutreffen. Der Befund solcher Körperchen ist um so häufiger, je genauer man auf ihr Vorkommen unter Berücksichtigung der verschiedenen Fundstätten achtet.

Über das Verhalten der Paraganglien und des verstreuten chrombraunen Gewebes liegt nur eine Angabe von *Pende (e)* vor, der bei zwei jungen totalektomierten Katzen, die längere Zeit überlebt haben, zahlreiche chromaffine Körperchen im Plexus solaris, die Karotisdrüse aber unver-

ändert vorfand. Der Autor möchte auf Grund seiner Befunde nicht entscheiden, ob das extrakapsuläre Adrenalsystem beim Fehlen der Nebenniere kompensatorisch hypertrophiert. Genauere Untersuchungen über diese für die funktionelle Dignität der freien Anteile des Adrenalsystems wichtigen Frage wären dringend erwünscht.

Die sonstigen innersekretorischen Organe betreffend, liegen über die Schilddrüse die Angaben von *Brown-Séquard* und *Boinet* vor, daß dieses Organ nach Entfernung der Nebenniere kompensatorisch hypertrophiert. Ich konnte bei meinen nebennierenlosen Tieren irgendwelche markante Veränderungen der Schilddrüse nicht antreffen. Neuestens fand *Valenzi* nach Exstirpation der Nebenniere bei Ratten eine Hyperämie der Schilddrüse mit Verminderung und teilweisem völligen Schwund des Kolloids in den Follikeln, deren Epithel vielfach pyknotische Kerne aufweist und sich abstößt. Diese Veränderungen halten jedoch nur bis zu zwei Wochen nach Entfernung der Nebennieren an; dann erscheint das Drüsenparenchym wieder annähernd normal, nur Hämorrhagien in den Alveolen und Anhäufungen von Blutpigment erinnern an die abgelaufenen Zirkulationsstörungen. Die Epithelkörper erscheinen im allgemeinen nicht verändert, nur in jenen Fällen, in welchen schwere Schädigungen des Schilddrüsenparenchyms vorliegen, zeigen die inneren Epithelkörperchen eine Lockerung der Epithelstränge.

Die Hypophyse zeigt keine nennenswerte Volumsänderung. Nach dem histologischen Befunde sprechen *Boinet* und *Marenghi* von einer Hypertrophie des drüsigen Anteiles der Hypophyse. Doch konnte *Pende* weder hier, noch in der Pars intermedia sichere Anzeichen einer Hyperfunktion antreffen.

In den Keimdrüsen, deren Beziehungen zur Nebenniere später noch eingehend besprochen werden sollen, beschreiben *Cesa-Bianchi* und *Pende* nach der Epinephrektomie eine Zunahme und auffällige Fettanfüllung der interstitiellen Zellen bei unverändertem Follikelgewebe im Ovar, aber keinerlei Veränderungen der *Leydig*schen Zwischensubstanz im Hoden. Hier wäre zu erwähnen, daß nach *Silvestri* und *Tosatti* bei graviden Kaninchen und Meerschweinchen die Entfernung einer Nebenniere konstant einen Abortus hervorruft. Auch Beobachtungen von *Vassale* scheinen dafür zu sprechen, daß für den normalen Ablauf der Gravidität eine hinreichende Funktion der Nebenniere notwendig ist.

Im Pankreas sollen nach *Pende* nach der Epinephrektomie Zeichen einer verminderten Tätigkeit der *Langerhans*schen Zellinseln zu finden sein.

Degenerative Veränderungen der Leber und Niere, wie sie nach Entfernung mancher innersekretorischer Organe eintreten, sind bei nebennierenlosen Tieren nicht vorhanden.

Ausfall oder Verminderung der Nebennierentätigkeit beim Menschen.

Pathologische Anatomie der Nebenniere.

Im Anschluß an die Symptomatologie der Nebennierenexstirpation bei Tieren sollen hier jene Erkrankungen der Nebenniere beim Menschen besprochen werden, bei welchen eine Verminderung oder ein völliger Wegfall der Funktion des ganzen Organs (Insufficientia suprarenalis oder Hyposuprarenalismus) angenommen werden kann. Diese Darstellung entspricht nicht nur der historischen Entwicklung der Kenntnisse, sondern auch noch der heutigen Sachlage. Die Pathologie des Menschen, welche die erste Anregung zur Erforschung der Nebennierenfunktion lieferte, konnte sich, ebenso wie die Experimentalphysiologie und noch länger als diese, nur mit den Erkrankungen der einheitlichen Nebenniere beschäftigen und die einzelnen Krankheitserscheinungen, soweit ihre suprarenale Genese überhaupt anerkannt war, nur auf die pathologischen Veränderungen des ganzen Organes beziehen. Selbst beim gegenwärtigen Stande des Wissens, das eine Trennung der beiden Nebennierensysteme nicht nur genetisch und morphologisch, sondern bereits in weitem Ausmaße auch bezüglich der funktionellen Leistungen gestattet, kennt die Klinik eigentlich nur Erkrankungen der Nebenniere. Erst in den letzten Jahren macht sich zunehmend das Bestreben geltend, auf Grund einer näheren Analyse der Symptome und unter genauer Berücksichtigung der anatomischen Befunde, die pathogenetische Bedeutung der einzelnen Nebennierensysteme klarzustellen. Der Symptomatologie möge hier eine kurze Darstellung der **pathologischen Anatomie der Nebenniere,** jener Veränderungen, welche zu einer Funktionsverminderung des Organes führen können, vorangeschickt werden. Die Hypertrophie, sowie die Tumoren werden erst später besprochen.

Entwicklungsstörungen. Das angeborene Fehlen der Nebenniere ist überaus selten. Die in der älteren Literatur vorkommenden, übrigens recht spärlichen Angaben über Nebennierenmangel in Leichen von erwachsenen Individuen sind kaum verwertbar. In neuerer Zeit ist ein solcher Befund einmal bei einem 40jährigen Phthisiker *(Martini)* und ein zweites Mal bei einem 6jährigen Knaben *(Jones* und *Sieveking)* zufällig erhoben worden. In beiden Fällen fehlten intra vitam irgendwelche Krankheitserscheinungen. *Rispal* berichtet aus der Literatur bis 1896 über 5 Fälle von Nebennierenaplasie, bei welchen Symptome der *Addison*schen Krankheit bestanden. Das Vorhandensein etwaiger akzessorischen Nebennierengewebes ist aber nicht berücksichtigt worden. Fälle von einseitigem Nebennierenmangel sind meines Wissens bisher nur sehr wenige bekannt *(Bramwell, Legg, Monti, Winslow)*. Im Falle von *Monti* fehlte bei einem 10jährigen Kinde mit Addisonsymptomen die rechte Nebenniere samt ihren Gefäßen und Nerven vollkommen, während die linke atrophisch war. *Hecht* beschreibt in letzter Zeit einen Fall von anscheinend angeborenem Defekt der Nebenniere mit kompensatorischer Hypertrophie der rechten bei einer

42jährigen Frau, die intra vitam einen konstant erhöhten Blutdruck, Herzhypertrophie und sklerotische Veränderungen an den Gefäßen aufwies.

Die hypoplastische Minderentwicklung der Nebennieren ist aber bereits in der älteren Literatur, zuerst von *Hewson* im 18. Jahrhundert, erwähnt und von *J. F. Meckel* in vielen Fällen von Mißbildungen beschrieben worden. *Weigert (b), Lomer (a), Zander (a),* in neuester Zeit *Czerny (a), Wiesel, Léri, Massone, Alessandrini, Vera Hirschfeld,* konnten die mangelhafte Ausbildung der Nebenniere als häufigen Befund bei gewissen Störungen der Hirnentwicklung, insbesondere bei Anencephalie, Hemicephalie, Encephalokele, Cyklopie, Mikrocephalie, angeborenem Hydrocephalus erheben. Nach *Zander* ist die Verkleinerung der Nebenniere dann zu erwarten, wenn die vorderen Partien der Großhirnhemisphäre zu einer gewissen Zeit des Embryonallebens zugrunde gehen. Doch konnte *Czerny* auch in 5 Fällen von Hydrocephalus eine gleichartige Veränderung der Nebenniere feststellen. Bemerkenswert ist seine Angabe, daß Berlinerblau, in die Hirnventrikel junger Ratten injiziert, zuerst in einem Lymphgefäß sichtbar wird, welches einen Zweig zur Nebenniere abgibt, und daß der Farbstoff auf dem Lymphwege ganz auffallend reichlich in die Nebenniere eindringt. In einem Falle von Hirnhypertrophie fand *Anton (a)* neben Thymuspersistenz eine Verkleinerung beider Nebennieren mit hochgradigem Schwund und Hohlraumbildung in der Marksubstanz. Nach *Alessandrini* ist die gestörte Hirnentwicklung die Folge einer primären Nebennierenhypoplasie.

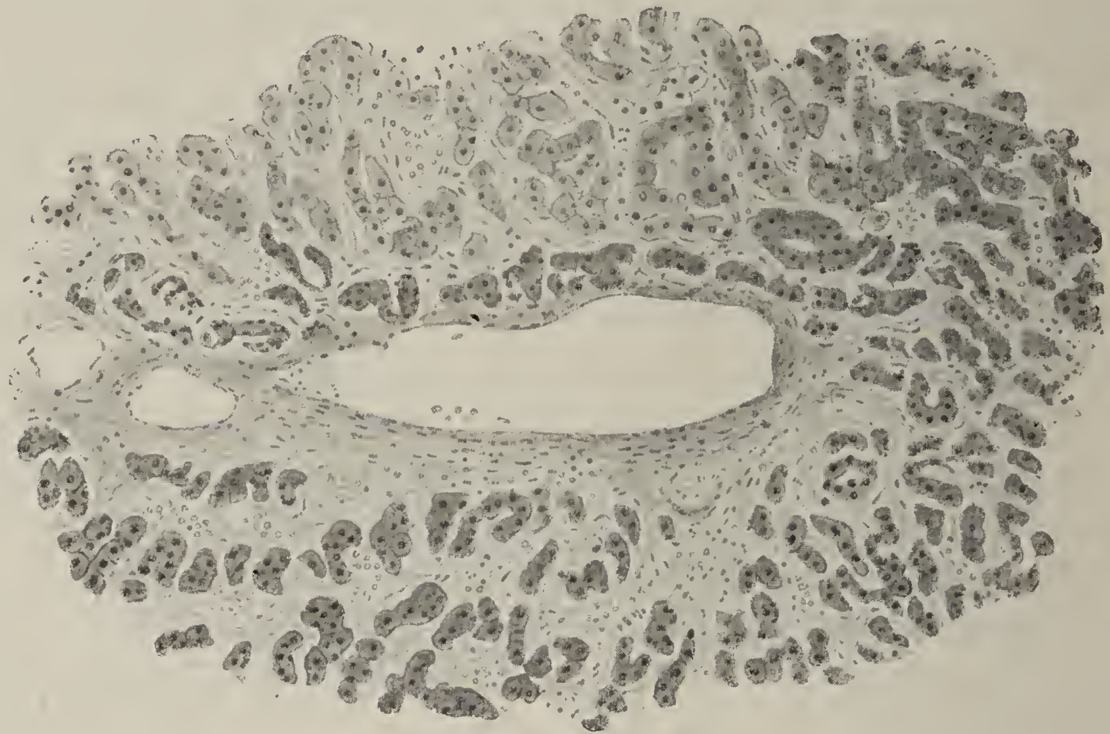
Für die Frage nach dem ursächlichen Konnex zwischen mangelhafter Hirn- und Nebennierenentwicklung ist es wichtig festzustellen, welche Abschnitte der Nebennierensysteme hypoplastisch sind. Nach den älteren Untersuchungen sollte die Nebenniere ihre normale Form und Struktur beibehalten und sich nur als Organ en miniature präsentieren. *Wiesel (i)* fand bei einem Hemicephalus nicht nur das Hauptorgan, sondern auch die übrigen Teile der Nebennierensysteme unterentwickelt. Die Hypoplasie der Nebenniere war hauptsächlich durch Verschmälerung der Zona fasciculata bedingt, während die Glomerulosa normal ausgebildet war, die Reticularis aber fehlte. Akzessorische Rindenkörperchen fehlten vollkommen. Nicht nur die Marksubstanz der Nebennieren, sondern auch das ganze chromaffine System war kümmerlich entwickelt. Von den bei den Neugeborenen immer sehr großen *Zuckerkandl*schen Nebenorganen war kaum etwas auffindbar. In den neuesten, von *Marassini, Hirschfeld, Elliott* und *Armour* untersuchten Fällen war Rinde und Mark der Nebenniere in gleicher Weise im Volumen zurückgeblieben, es fehlte insbesondere die fötale Rinde *(Elliott* und *Armour),* das chromaffine Gewebe war aber in der Nebenniere selbst und auch in den extrakapsulären Paraganglien gut entwickelt. Das hauptsächliche Betroffensein des Zwischennierengewebes im Zusammenhalt mit der längst bekannten Eigentümlichkeit des Menschen gegenüber anderen Säugetieren, daß die Nebennierenrinde eine relativ beträchtliche Größe im Embryonalleben erlangt, spricht für die Beziehungen zwischen Interrenalsystem und Hirnentwicklung. Hier wäre auch darauf hinzu-

weisen, daß die chemische Untersuchung die Nebenniere als ein wegen seines Lipoidreichtums dem Gehirn nahestehendes Organ charakterisiert.

Eine hypoplastische Unterentwicklung des Interrenalsystems ist nur, soweit sie die Nebennierenrinde betrifft, bekannt; völlige Aplasie der Rinde scheint nicht vorzukommen; partielle Defekte sieht man öfters *(Rössle) (c)*. Ein Urteil über das Verhalten der freien Anteile ist mit Rücksicht auf ihre inkonstante Lage kaum möglich.

Viel besser studiert ist die Hypoplasie des Adrenalsystems. Eine totale Aplasie der Marksubstanz der Nebenniere wird als zufälliger Befund bei erwachsenen Individuen in zwei Fällen erwähnt *(Ulrich, Klebs)*. Es fanden sich atrophische, nur aus Rinde bestehende Nebennieren, während das Verhalten des extrakapsulären chrombraunen Gewebes nicht beobachtet wurde. In neuerer Zeit berichtete *Wiesel (i)* über Befunde

Fig. 98.



Hypoplasie des Nebennierenmarkes in einem Falle von Status hypoplasticus. Nach *Wiesel*. Vergrößerung 180 : 1.

von Unterentwicklung des chromaffinen Systems in einem Falle bei einem 18jährigen kyphoskoliotischen Mädchen mit angeborener Enge des Gefäßsystems und Hypoplasie der Genitalien, das an Herzinsuffizienz zugrunde ging, das zweitemal bei einem plötzlichen Todesfall an Hitzschlag und ein drittesmal bei einem 80jährigen Mann mit Status thymico-lymphaticus. Wie bereits bei der Besprechung dieser Konstitutionsanomalie auseinandergesetzt wurde, sind die Befunde *Wiesel*s von verschiedenen Seiten bestätigt worden, und heute kann es als sichergestellt gelten, daß der Status thymico-lymphaticus, beziehungsweise lymphaticus nahezu regelmäßig mit einer Hypoplasie des chromaffinen Systems verknüpft ist (Fig. 98), während andererseits in Fällen von reinem Status thymicus das chromaffine System nach *Hedinger* stets gut, ja übermäßig entwickelt ist und eine Hyperplasie der Nebenniere besteht, welche nach *Wiesel* auf einer Hypertrophie der epithelialen Rinde beruht. Histologisch ist das hypoplastische Adrenalsystem durch

die Verminderung der Anzahl und der Chromaffinität der chrombraunen Zellen und durch das Vorkommen von unentwickelten sympathischen Bildungszellen in den Paraganglien und im Nebennierenmark charakterisiert.

Atrophie der Nebenniere. *Bittorff (a)* konnte aus der Literatur 47 Fälle von primärer Atrophie der Nebenniere zusammenstellen und diesen fünf Fälle eigener Beobachtung (2 derselben waren nur klinische) beifügen. Nur in einer geringen Anzahl waren es einfache Atrophien, bei welcher die Nebennieren stark verkleinert, meist auffallend dünn waren und mikroskopisch nur geringe Veränderungen, mitunter Fehlen der einzelnen Schichten, keine entzündlichen Alterationen, nur auffällige Lymphozytenanhäufungen aufwiesen. Nach *Wiesel* und *Goldzieher*, der neuestens einen Fall hochgradiger wahrer Nebennierenatrophie beschreibt, handelt es sich hier weniger um einfache Atrophien, als vielmehr um angeborene Hypoplasien. Viel häufiger ist die Atrophie des Organs infolge von chronisch interstitiellen Entzündungsprozessen mit Schrumpfung und Untergang des Parenchyms, analog den zirrhotischen Prozessen in anderen parenchymatösen Organen. Nach *Simmonds (d)* sind Schrumpfungsvorgänge die Folge von einfachen chronischen Entzündungen oder Syphilis, am häufigsten von Tuberkulose.

Kreislaufstörungen. Die Hyperämie der Nebenniere ist nicht nur ein regelmäßiger Befund bei den experimentell erzeugten Infektionen, vor allem der Diphtherie der Tiere, sondern wird auch bei den Infektionskrankheiten des Menschen häufig angetroffen. Bei allgemeinen Stauungserscheinungen nimmt auch die Nebenniere an diesen Anteil, sie erscheint vergrößert, von fester Konsistenz. Mikroskopisch findet man die Kapillaren strotzend gefüllt und einzelne Blutaustritte. Die Marksubstanz erweist sich manchmal hypertroph *(Wiesel, Goldzieher)*.

Überaus häufig (etwa in 6% aller Sektionen, *Pende*) sind Blutungen in den Nebennieren, insbesondere kleinere. Umfangreiche, unter der Bezeichnung Apoplexie der Nebenniere bekannte Blutungen können zu einer plötzlichen vollkommenen Destruktion des Organs führen. An Neugeborenen sind Befunde von Nebennierenblutungen oft zu erheben, ihre Genese wird auf Traumen oder Asphyxie intra partum zurückgeführt. *Materna* konnte in einem Falle im Lebervenenblute positive *Ehrmann*sche Reaktion auf Adrenalin erhalten, in Gefrierschnitten der Leber und im Leberblutserum eisengrünende Substanz nachweisen. In letzter Zeit liefert *Magnus (c)* auf Grund eigener Sektionsbefunde eine eingehende Erörterung der Frage der Nebennierenblutungen bei Neugeborenen. Bei Erwachsenen sind derartige Blutungen die Folgen von Traumen oder Thrombosen der Nebennierenvenen (maranthische Thromben, *Simmonds*). Bei hämorrhagischen Diathesen, sowie bei Infektionskrankheiten sieht man gewöhnlich nur kleine Hämorrhagien. Bei größeren Blutungen erscheint das ganze Organ als bluthältige Zyste. Weniger umfangreiche Blutaustritte können abgekapselt werden und sogar verkalken *(Sotti)*. Kleinere, gewöhnlich in der Intermediärzone lokalisierte Blutherde werden bindegewebig organisiert. Das zerstörte Parenchym wird nur in geringem Grade regeneriert, während es in den intakt gebliebenen Teilen manchmal zu einer Hypertrophie kommt.

Degenerative Veränderungen findet man in der Nebenniere bei Infektionskrankheiten und verschiedenen Intoxikationen. Sie betreffen in erster Linie die Rinde. Amyloide Degeneration ist eine fast konstante Teilerscheinung der allgemeinen Amyloidose, kommt aber auch isoliert vor.

Akut entzündliche Prozesse der Nebenniere sind bei experimentellen Infektionskrankheiten und Intoxikationen, sowie bei Infektionskrankheiten des Menschen so häufig, daß man sie z. B. bei der Diphtherie nicht als eine Teilerscheinung des Infektes, sondern als den Ausdruck besonderer Inanspruchnahme der Nebennieren auffassen kann *(Beitzke) (a)*. Neuestens weisen *Legrain*, sowie *Fournier* darauf hin, daß bei Typhus exanthematicus eine akute Entzündung der Nebennieren häufig den einzigen Obduktionsbefund bildet und schließen daraus, sowie aus den Symptomen dieser Erkrankung auf einen direkten Zusammenhang zwischen Insuffizienz der Nebenniere und dem Tod an Flecktyphus. Die entzündlichen Prozesse erscheinen unter verschiedenen Formen als entzündliches Ödem *(Scheel)*, als parenchymatöse Schwellung, als Hyperämie und hämorrhagische Infarzierung, als kleinzellige Infiltration und als herdförmige Nekrosen, welche durch Einschmelzung gelegentlich zur Abszeßbildung führen können.

Chronische Entzündungen bilden die **Grundlagen des echten Morbus Addisonii.** Der typische anatomische Befund ist hierbei die Tuberkulose beider Nebennieren, die entweder mit tuberkulösen Erkrankungen anderer Organe oder seltener ganz isoliert nur an den Nebennieren vorliegt. Zumeist findet man eine totale oder fast vollständige Verkäsung, schwielige Induration mit kalkiger Einlagerung oder käsiger Erweichung. Seltener sind syphilitische Erkrankungen der Nebennieren, sowie Tumoren beobachtet worden. Von den sonstigen anatomischen Befunden ist besonders bemerkenswert das bereits erörterte häufige Vorkommen von Status lymphaticus beziehungsweise thymico-lymphaticus mit Zeichen einer hypoplastischen Konstitution (angeborene Enge des Gefäßsystems und Kleinheit des Herzens etz.) vergesellschaftet.

Wenn wir auf Grundlage der pathologisch-anatomischen Befunde die **Pathogenese** der *Addison*schen Krankheit erörtern, so wäre zunächst hervorzuheben, daß die typische hochgradige Nebennierendestruktion nicht in allen Fällen anzutreffen ist. *G. Lewin (b, c)* konnte schon im Jahre 1885 in einer Zusammenstellung von 381 Fällen von typischem Morbus Addisonii die Nebennieren nur in 281 Fällen erkrankt, in 37 Fällen aber intakt finden. In einer späteren Veröffentlichung fand er in 316 neuen Fällen die Nebennieren in 25 Fällen gesund. Das Vorkommen klinisch sicherer Fälle von *Addison*scher Krankheit ohne Nebennierenerkrankung, sowie die Beobachtung von pathologischen Veränderungen im Sympathicus führten dazu, die Bedeutung der Nebennierenerkrankung für die Pathogenese des *Addison*schen Erscheinungskomplexes zu leugnen und bei dem Zustandekommen desselben dem Sympathicus eine ausschlaggebende Bedeutung zuzusprechen. Nach kritischer Sichtung des vorhandenen Materials kam allerdings *v. Kahlden (c)* (1896) zu dem Ergebnisse, daß die meist leichten,

seltener schwereren Veränderungen im Sympathicus, beziehungsweise im Rückenmarke eine pathogenetische Bedeutung nicht besitzen können.

Die nervöse oder Sympathicustheorie der *Addison*schen Krankheit ist in ihrer ursprünglichen Form, der zufolge eine pathologisch nachweisbare Affektion des Nervensystems vorliegt, heute wohl allgemein verlassen. Eine gewisse Bedeutung des Sympathicus wurde von *Neusser (b)* (1897) damit zugegeben, daß er die *Addison*sche Krankheit für eine Systemerkrankung hielt, die von jedem Punkte der Kette: Rückenmark, Sympathicus, Nebenniere ihren Ausgang nehmen kann. Die Stütze der *Neusser*schen Auffassung bildete vor allem der von mir erbrachte Nachweis, daß der Splanchnicus gefäßerweiternde und vielleicht auch sekretorische Fasern für die Nebennieren enthält.

In neuerer Zeit erhielt die Sympathicustheorie in einem gewissen Sinne eine festere Begründung, allerdings auch gleichzeitig eine den gegenwärtigen anatomisch-entwicklungsgeschichtlichen Kenntnissen angepaßte Umänderung durch *Wiesel,* der nicht so sehr das sympathische Nervensystem, als vielmehr das mit diesem genetisch, anatomisch und funktionell verbundene Adrenalsystem für die Pathogenese der *Addison*schen Krankheit verantwortlich macht. *Wiesel (h)* beschrieb in sechs Fällen von Morbus Addisonii schwere degenerative Veränderungen und sogar völligen Untergang der chrombraunen Zellen nicht nur in der Marksubstanz der Nebenniere, sondern auch in dem freien Anteile des Adrenalsystems am Sympathicus. Die Rinde war teilweise erhalten. In einem Falle von doppelseitiger schwerer Tuberkulose der Nebennieren, wo keine *Addison*schen Symptome bestanden, war nicht nur kein Fehlen, sondern sogar eine Hyperplasie des chrombraunen Gewebes zu konstatieren.[1])

Wenn man auf Grund dieser Befunde die *Addison*sche Krankheit als eine primäre Erkrankung des chrombraunen Gewebes betrachtet, verlieren alle älteren Beobachtungen von „Morbus Addisonii mit intakter Nebenniere“ ihre Bedeutung, einerseits wegen der mangelhaften anatomischen Untersuchung, welche sich auf das heute bedeutungsvoll erscheinende Adrenalsystem begreiflicherweise nicht erstrecken konnte, und weiters wegen der Möglichkeit, daß manchmal der intrakapsuläre Anteil des Adrenalsystems, das Nebennierenmark, zunächst verschont bleiben konnte, und nur die sonstigen freien Anteile des Systems primär oder stärker erkrankt waren. Andererseits wären die Fälle von „Nebennierenerkrankung ohne *Addison*sche Symptome“ jetzt so zu erklären, daß hier eben nur die Rinde affiziert war. Bestanden aber tatsächlich krankhafte Veränderungen in der Marksubstanz, so konnten ja die übrigen Anteile des Adrenalsystems noch zur Genüge funktionieren.

Eine Stütze der *Wiesel*schen Anschauung lieferte der von *Beitzke* beschriebene Fall schwerster karzinomatöser Zerstörung der Nebenniere

---

[1]) Die Frage des Adrenalingehaltes der Nebennieren wird später ausführlich besprochen; hier sei nur erwähnt, daß *A. Ingier* und *Schmorl* in zwei Addisonfällen in der Nebenniere überhaupt kein Adrenalin nachweisen konnten.

ohne klinische Zeichen des Addison, wobei das chromaffine Gewebe außerhalb der Nebenniere vollkommen erhalten war.

Doch haben sich zunächst *v. Hansemann* und *Karakascheff (a)* gegen die *Wiesel*sche Ansicht gewendet. Der letztere Autor vertritt sogar die Auffassung, daß nicht das chromaffine Gewebe, sondern die Erkrankung der Rindensubstanz das Wesentliche bei dem Zustandekommen der *Addison*schen Krankheit sei. Er beschreibt einen Fall, in welchem es trotz totaler Verkäsung beider Nebennieren nicht zur *Addison*schen Krankheit gekommen war. (Über einen ähnlichen Fall berichtet neuestens *H. S. French.*) Es fand sich aber eine akzessorische, nur aus Rindensubstanz bestehende Nebenniere, eine Beizwischenniere, vor. Allerdings sind *Bittorff* und *Beitzke* der Meinung, daß *Karakascheff* mit seinen Untersuchungen weder die Ansicht *Wiesel*s widerlegt, noch seine eigene Auffassung von der maßgebenden Rolle der Rindenzerstörung bewiesen habe.

Bittorff (a) ist der Anschauung, daß die einseitige Betonung des chromaffinen Systems für die Pathogenese der *Addison*schen Krankheit nicht berechtigt ist. Er stützt sich hiebei auf Untersuchungen über die Lokalisation der Erkrankung in den zwei Teilen der Nebenniere, welche ergaben, daß die Veränderungen keineswegs einen bestimmten Abschnitt des Organes betreffen; manchmal ist nur die Rinde allein, häufiger die Marksubstanz allein, zumeist beide Teile in ungleichem Maße ergriffen. Besonders beweisend gegen *Wiesel* erscheint ihm ein eigener Fall, in welchem bei einer teilweisen Zerstörung der Nebenniere durch Hypernephrommetastasen deutliche Zeichen der Addisonkrankheit bestanden, trotzdem das chromaffine Gewebe intakt war.

Gegen die *Wiesel*sche Ansicht sprechen, wie schon *Karakascheff* und *Bittorff* hervorgehoben haben, am meisten die eigenen Befunde *Wiesel*s und jene *Hedinger*s von hochgradiger Hypoplasie des chrombraunen Systems, in welchen keine Zeichen von *Addison*scher Krankheit beobachtet werden konnten.

Große Schwierigkeiten bieten für die *Wiesel*sche Lehre vor allem die typischen Fälle *Addison*scher Krankheit, in welchen eine totale Zerstörung der Nebenniere, häufig auch eine stärkere Destruktion der Rinde bei relativ gut erhaltenem Marke vorgefunden wird. In diesen Fällen können beträchtliche Anteile der Marksubstanz und des extrakapsulären chromaffinen Gewebes intakt geblieben sein. Zur Erklärung solcher Fälle muß *Wiesel* die Hilfsannahme machen, daß mit Rücksicht auf die nahen topischen Beziehungen und die gemeinsame Gefäßversorgung von Rinde und Mark die Erkrankung der Corticalis nur eine sekundäre Folge der primären Affektion des Adrenalsystems sei.

Neuestens vertreten *v. Neusser* und *Wiesel* mit Rücksicht auf die häufige Kombination des Morbus Addisonii mit Status thymico-lymphaticus die Ansicht, daß die, ein Symptom der hypoplastischen Konstitution bildende primäre Unterentwicklung des chromaffinen Systems eine Ursache für die Entwicklung der *Addison*schen Krankheit sei. Dabei

sei es gleichgültig, welcher Abschnitt unterentwickelt ist, ob der in der Nebenniere liegende oder der außerhalb derselben lokalisierte. Die ungenügende Funktion des Adrenalsystems bedingt reflektorisch oder chemisch eine Insuffizienz der Rinde, die nun infolge von Unterfunktion ebenfalls atrophieren kann. Bei Affektionen des Nebennierenmarkes kann die Rinde metastatisch erkranken. Der anatomische Beginn der Erkrankung ist in das Adrenalsystem zu verlegen, doch wird die hohe Bedeutung der Nebennierenrinde für den Morbus Addisonii auch von diesen Autoren nicht geleugnet.

Marchand (f) betont in der letzten Zeit die Wichtigkeit der Nebennierenrinde, beziehungsweise des Interrenalgewebes auf Grund eigener Beobachtungen von Morbus Addisonii mit plötzlichem Tod infolge interkurrenter Erkrankungen, in welchen bei der Obduktion eine totale Verkäsung der Nebennieren und eine Anzahl Beizwischennieren angetroffen wurden. Die letzteren reichten zur Erhaltung des Lebens hin, solange sie nicht besondere Leistungen zu vollbringen hatten oder selbst erkrankt waren.

Die Divergenz in der Auffassung der Pathogenese des Morbus Addisonii ist heute, wie aus dem Voranstehenden hervorgeht, keine wesentliche mehr. Die von *Addison* selbst vertretene Ansicht, der zufolge dem von ihm beschriebenen Krankheitsbilde zumeist eine anatomische Erkrankung der Nebennieren zugrunde liegt, wird allgemein akzeptiert. Nicht ein bestimmter Anteil, sondern die Nebenniere als ganzes Organ ist für das Zustandekommen der Erkrankung verantwortlich. Ob das Mark oder die Rinde primär erkranken, ist nicht von ausschlaggebender Bedeutung, nachdem die Funktionsstörung des eines Teiles stets eine solche des anderen zur Folge hat. Vieles spricht dafür, daß am häufigsten eine Entwicklungsstörung, welche unter anderem auch das Adrenalsystem betrifft, den Boden bildet, auf welchem sich im Verlaufe des Lebens durch die physiologische Inanspruchnahme (Pubertät) oder infolge von pathologischen Prozessen, am häufigsten durch Tuberkulose, eine funktionelle Insuffizienz und anatomisch nachweisbare destruktive Prozesse in beiden, in der Nebenniere vereinigten Organsystemen entwickeln. Die bis zur partiellen oder totalen Zerstörung gediehene Erkrankung des ganzen Organes, welche übrigens auch ohne Disposition durch verschiedene pathologische Prozesse (Zirkulationsstörungen, Entzündungen, Tumoren) zustande kommen kann, führt dann zum typischen Krankheitsbilde.

Die Funktionsstörung der Nebenniere könnte nicht nur durch eine Erkrankung des Organes selbst, sondern auch durch eine Affektion der seine Funktion regelnden sekretorischen Nerven hervorgerufen werden. In je einem Falle von *Jürgens* und *Laignel-Lavastine* führte die durch ein Aortenaneurysma erzeugte Druckatrophie des einen Nervus splanchnicus zur Atrophie der einen Nebenniere. Daß bei Läsionen der Nerven in erster Linie die Marksubstanz leidet, geht aus experimentellen Erfahrungen hervor. Die Fälle von scheinbar gesunden Nebennieren beim Morbus Addisonii wären durch die Annahme einer primären Er-

krankung der sekretorischen Nerven zwanglos erklärt. Es wird übrigens von *Bittorff* und *Beitzke* darauf hingewiesen, daß in der neueren Literatur beweisende Beobachtungen dieser Art nicht vorliegen, und daß die Häufigkeit dieser Fälle zu der Genauigkeit, mit der sie untersucht worden sind, in umgekehrtem Verhältnisse steht.

Die Fälle von einseitiger partieller Zerstörung der Nebennieren ohne *Addison*sche Symptome werden verständlich, wenn man das Vorhandensein von mehr oder minder großen Mengen funktionstüchtigen Nebennierengewebes und andererseits das Vorkommen akzessorischer Nebennieren berücksichtigt. Für die Fälle von einseitiger Nebennierenerkrankung mit *Addison*schen Erscheinungen ist die Erklärung keineswegs einfach. Während *Neusser* an eine reflektorische Beeinflussung des gesunden Organes durch das kranke denkt, nimmt *Bittorff* eher eine chemische Beeinflussung an und verweist hierbei auf die Analogien mit den sog. reflektorischen Anurien und ähnlichen Symptomen des doppelseitigen Ausfalles der Nierentätigkeit bei einseitiger Nierenerkrankung, ferner auf jene Beobachtungen, in welchen bei einseitiger Nebennierentuberkulose nach Entfernung der kranken Nebenniere der bestehende Morbus Addisonii geheilt wurde.

Zieht man die Erfahrungen des Tierexperimentes heran, so kann man in diesen eine Stütze für diese Anschauung nicht finden. Bei einseitiger Nebennierenzerstörung beobachtet man nämlich keinerlei Anzeichen einer gestörten Tätigkeit des intakten Organs, keine Insuffizienz der bleibenden Nebenniere. Man sieht vielmehr eine funktionelle Mehrleistung, die weiterhin auch zur anatomischen Hypertrophie des Paarlings führt. Nur nach Exstirpation einer Nebenniere und gleichzeitiger Enervation der anderen tritt nach *Pellegrino* der akute Nebennierentod ein. Die Pathogenese des Morbus Addisonii bei einseitiger Nebennierenerkrankung bedarf im ganzen noch einer weiteren Aufklärung.

In einer günstigeren Situation befinden wir uns gegenüber jenen namentlich früher viel diskutierten Fällen, in welchen bei scheinbar völligem Fehlen von *Addison*schen Symptomen bei der Sektion eine mehr oder weniger vollständige Zerstörung der Nebennieren angetroffen wird. Es ist von *Bittorff* mit Recht darauf hingewiesen worden, daß es sich hierbei zumeist um klinisch nicht genau beobachtete Fälle handelte und hauptsächlich um solche, in welchen aus dem Fehlen der Hautpigmentierung allein auf ein Fehlen der *Addison*schen Krankheit geschlossen wurde, während die anderen Krankheitszeichen keine Beachtung fanden. Nur genaue klinische Beobachtungen könnten hier verwertbare Ergebnisse liefern. Dann aber muß auch noch berücksichtigt werden, daß mit der Destruktion der Nebennieren nur ein, allerdings beträchtlicher Anteil der sie bildenden Organsysteme weggefallen ist. Das Adrenalsystem erfährt nur eine, vielleicht nicht einmal beträchtliche Einschränkung, wie in je einem Falle von *Wiesel* und *Beitzke*. Aber auch von dem Interrenalgewebe können noch beträchtliche, allerdings bei verschiedenen Individuen verschieden große Anteile in Form von Beizwischennieren vorhanden sein.

Symptomatologie.

Auf das Symptomenbild des akuten Ausfalles der Nebennierentätigkeit beim Menschen hat *Virchow* zum erstenmal aufmerksam gemacht. Unter plötzlich einsetzenden Schmerzen im Abdomen treten schwere peritonitische Erscheinungen mit zunehmendem Kollaps, dann auch schwere nervöse Symptome, Koma und Konvulsionen auf, welche rasch zum Tode führen. Als Obduktionsbefund werden gewöhnlich ausgebreitete, beide Nebennieren zerstörende Blutungen angetroffen, deren Ursache Traumen, Thrombosen und Embolien, seltener eine hämorrhagische Diathese bildet. In seltenen Fällen findet man akute Vereiterungen beider Nebennieren. Diese Fälle akuter Destruktion der Organe sind symptomatologisch mit der doppelseitigen Nebennierenexstirpation bei Tieren einigermaßen vergleichbar.

Die bei akuten Infektionskrankheiten und manchen Intoxikationen eintretenden Kollapszustände werden mit Rücksicht auf den anatomischen Befund akuter Entzündungen der Nebennieren vielfach als Zeichen akuter Nebenniereninsuffizienz aufgefaßt. Es muß jedoch bemerkt werden, daß in diesen Fällen die pathologischen Veränderungen in erster Reihe die Nebennierenrinde betreffen, und daß die von mehreren Seiten angenommene Verminderung des Adrenalingehaltes der Nebennieren in den exakten Untersuchungen von *Schmorl* und *Ingier* bei akuten Infektionskrankheiten sich nicht nachweisen ließ.

Subakute Formen der Nebennierenzerstörung, wie sie gleichfalls durch Zirkulationsstörungen in der Nebenniere zustande kommen können, führen dann zum Symptomenbild des Morbus Addisonii hinüber. In diesen Fällen fehlen die charakteristischen Hautpigmentierungen selten. *H. Straub (a)* veröffentlichte einen Fall von akutem, in 17 Tagen zum Tode führenden typischen Morbus Addisonii infolge von Thrombose beider Nebennierenvenen.

Viel wichtiger sind **die Folgen der chronischen Destruktion der Nebenniere,** deren Symptomatologie von *Addison* im Jahre 1855 zum ersten Male beschrieben wurde. Nach *Addison* sind die charakteristischen Merkmale des später nach ihm benannten Krankheitszustandes: idiopathische Anämie, allgemeine Mattigkeit und Schwäche, sehr geschwächte Herztätigkeit, Störungen von Seite des Digestionstraktus und des Nervensystems und eine eigentümliche Veränderung der Hautfarbe. Die Krankheit führt nach chronischem Verlauf unter dem Bilde fortschreitender Kachexie oftmals mit stürmischen Erscheinungen, wie unstillbaren Diarrhöen, Koma und Konvulsionen, sicher zum Tode. Diese Schilderung der Krankheitserscheinungen ist eine so prägnante und umfassende, daß die eingehenden klinischen Studien der *Addison*schen Krankheit im Laufe des vergangenen halben Jahrhunderts die Symptomatologie nur schärfer präzisieren, doch eigentlich nicht wesentlich bereichern konnten.[1])

---

[1]) Eine umfassende Darstellung der Klinik der Nebennierenerkrankungen findet sich in den Monographien von *Bittorf*, sowie von *v. Neusser* und *Wiesel*.

Hier sollen nur die einzelnen Krankheitssymptome kurz geschildert und ihre Pathogenese besprochen werden. Einleitend wäre zu bemerken, daß über die Genese der einzelnen Symptome das hierzu in erster Linie berufene Tierexperiment bisher leider keine befriedigenden Aufklärungen liefern konnte.

Schon bei Besprechung der Symptome, welche nach Zerstörung der Nebennieren bei Tieren beobachtet werden, wurde hervorgehoben, daß eine Analogie des Symptomenbildes, wie wir eine solche beispielsweise nach Ausfall der Schilddrüsentätigkeit bei Tieren und beim Menschen gesehen haben, hier nicht zu bestehen scheint. Gegenüber den wohl charakterisierten Erscheinungen des Morbus Addisonii beim Menschen sehen wir bei den Tieren nur undeutliche, wenig abgrenzbare Symptome des akuten Nebennierenausfalles. Diese Differenzen könnte man ehestens noch durch die wesentlichen Unterschiede in der Zeitdauer des Funktionsausfalles in beiden Fällen erklären. Man könnte annehmen, daß beim Tier nach der akuten Zerstörung der Nebennieren für die Entwicklung chronischer Krankheitserscheinungen kein genügender Zeitraum gegeben sei. Nachdem aber die partielle Destruktion der Nebenniere zu reparatorischen Vorgängen und zur vikariierenden Funktion der hinterbliebenen Anteile führt, fehlt uns die Möglichkeit, einen chronisch progredienten Funktionsausfall der Nebennieren experimentell zu erzeugen und so die konsekutiven Symptome näher zu studieren.

Nachdem die Erscheinungen der Nebennierenexstirpation den Symptomen des Morbus Addisonii keineswegs gleichen, müssen wir uns darauf beschränken, die einzelnen Symptome der *Addison*schen Krankheit mehr oder weniger hypothetisch durch den Ausfall der Funktion der Nebenniere zu deuten.

Das früheste und konstanteste Symptom bildet die leichte Ermüdbarkeit, die zunehmende Muskelschwäche und Mattigkeit, muskuläre Asthenie und Adynamie, zu welcher sich alsbald auch eine psychische, in Form einer steigenden Apathie hinzugesellt. Die muskuläre Adynamie konnten *Abelous, Langlois* und *Charrin (a)* auch objektiv mit Hilfe des *Mosso*schen Ergographen nachweisen. Man war früher geneigt, diese hochgradige Muskelschwäche durch das Fehlen des tonisierenden Nebennierensekretes zu erklären. Auf Grund unserer heutigen Kenntnis über die physiologischen Wirkungen des Adrenalins sind wir aber nicht berechtigt, dieser Substanz einen den Tonus der quergestreiften Muskulatur beherrschenden Einfluß zuzuschreiben. Wie wir sehen werden, wirkt das Adrenalin nur auf die sympathischen Nervenendigungen erregend. Zur Erklärung der muskulären Asthenie müssen wir uns wohl etwas kompliziertere Vorstellungen bilden. Es wäre zunächst daran zu denken, daß durch die Verminderung des für den Kohlehydratstoffwechsel erforderlichen Adrenalins die Verwertung des für die Muskelarbeit notwendigen Glykogens eine Einbuße erfahren hat.

Für die Bedeutung der Verminderung des Kohlehydratvorrates im Organismus spricht die Beobachtung von *Pitres* und *Gautrelet,* welche in einem Falle von Morbus Addisonii durch fortgesetzte Zufuhr von Traubenzucker (20—100 *g* pro die) eine erhebliche Verminderung der allgemeinen Muskel-

schwäche konstatieren konnten. Die mit dem Dynamometer gemessene Muskelkraft hob sich in direkter Abhängigkeit vom Traubenzuckergehalt der Nahrung. Ein gleicher Versuch von *O. Porges (c)* hatte negatives Ergebnis.

Nach der Angabe von *Langlois (b)* sollte die Zufuhr von Nebennierenextrakt bei Addisonkranken nicht nur die Zuckungskurve zur Norm zurückführen, sondern auch das subjektive Gefühl der Muskelermüdung verringern. Nach neueren Versuchen von *Trerotoli* bewirkt das Adrenalin bereits in relativ geringen Dosen subkutan injiziert bei den Addisonkranken eine besonders ausgesprochene Erhöhung der Muskelkraft.

Die von Seite des Zentralnervensystems zutage tretenden Erscheinungen, die psychischen Alterationen, die progrediente Abnahme der geistigen Regsamkeit, sowie die im Endstadium der Krankheit nicht seltenen stürmischen Symptome, die im Kindesalter besonders häufigen Konvulsionen und komatösen Zustände, sind vielleicht mit den bei epinephrektomierten Tieren wahrnehmbaren Erscheinungen in Parallele zu setzen und wären demnach als Ausfallserscheinungen von Seite des Interrenalsystems zu betrachten.

Als Folge des Wegfalles oder der Einschränkung der Funktion des Adrenalsystems ist am ehesten die kardiovaskuläre Asthenie aufzufassen. Sie manifestiert sich in einer progressiv zunehmenden Abschwächung der Herztätigkeit und Herabsetzung des Blutdruckes. (Anfangs minimale Normalwerte und später auffallend niedrige Zahlen.) Als Zeichen eines geringen Tonus der Gefäße ist die Wurfkraft des Pulses gering *(E. Münzer) (a)*. Die von *Ferrannini* als eigener Krankheitstypus beschriebene konstitutionelle Hypotonie ist wohl nur als Teilerscheinung der hypoplastischen Konstitution und als Ausdruck der Hypofunktion des Adrenalsystems aufzufassen.

Als Zeichen einer verminderten Zirkulation in der Peripherie wäre nach *Sergent (e)* die von ihm beschriebene „ligne blanche surrénale" anzusehen. Das Bestreichen der Haut mit einem spitzen Gegenstande erzeugt eine weiße Linie; sie wird vom Autor für ein pathognomonisches Zeichen der Hypotension und einer Insuffizienz der Nebenniere gehalten. *Lautier* und *Grégoire* konnten jedoch keinen Parallelismus zwischen der Höhe des Blutdruckes und dem Erscheinen der ligne blanche konstatieren und bestreiten ihre pathognomonische Bedeutung.

Ein weiteres Kardinalsymptom des Morbus Addisonii bilden die Störungen von Seite des Gastrointestinaltraktus: Verminderung des Appetits, Brechneigung, später sich immer häufiger einstellendes Erbrechen, hartnäckige Stuhlverstopfung abwechselnd mit Diarrhöen und schließlich unstillbare Diarrhöen. Bei den im Kindesalter infolge von Tuberkulose der Nebennieren relativ selten vorkommenden Addisonfällen stehen die gastrointestinalen Störungen im Vordergrunde *(S. Finkelstein, Chemin)*. Die Pathogenese dieser Erscheinungen ist völlig im Dunkel und wir sind nur auf Vermutungen angewiesen. Vielfach wurden sie als Zeichen einer durch den Wegfall der entgiftenden Tätigkeit der Nebenniere bedingten

Autointoxikation angesehen, doch irgendwelche gesicherte Anhaltspunkte für diese Annahme ließen sich bisher nicht beibringen. Man könnte auch an eine Störung der Innervation des Verdauungskanals denken. *Pende (e)* stellt die heftigen abdominalen Schmerzen, das unstillbare Erbrechen, den Meteorismus und die profusen Diarrhöen den Erscheinungen, welche man bei akuter Pankreatitis beobachten kann, an die Seite, und glaubt, daß in beiden Fällen Reizerscheinungen von Seite des benachbarten Plexus solaris vorliegen.

Das einzige Symptom, das beim Menschen wie beim Tiere auf den Ausfall der Nebennierenfunktion mit Sicherheit folgt, ist die Abmagerung. Wir sind über die Veränderungen des Stoffwechsels, welche zur Abmagerung beim Tiere führen, bisher allerdings noch nicht genügend unterrichtet. Die bei der *Addison*schen Krankheit des Menschen vorliegenden Stoffwechseluntersuchungen bringen auch keine hinreichende Klärung. Die neuestens mitgeteilten Untersuchungen *(Beuttenmüller* und *Stolzenberg)* ergaben, daß beim beginnenden Morbus Addisonii eine wesentliche Abweichung des Stoffwechsels von der Norm nicht besteht und bei reichlicher Nahrung Stickstoff reteniert werden kann. Nach *Wolf* und *Thacher* ist die Ausscheidung endogener Purinkörper vermindert und in den späteren Stadien besteht ein erheblicher Grad von Azidose. Hier sei gleich bemerkt, daß über die Wirkung der Nebennierenmedikation auf den Stoffwechsel bei Morbus Addisonii widersprechende Angaben vorliegen. Ein wesentlicher Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge konnte nicht konstatiert werden.

In bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel Addisonkranker ist zunächst die von *O. Porges (c)* ermittelte Hypoglykämie hervorzuheben. *Bernstein* fand als Durchschnittswert des Blutzuckers in 8 Fällen von Addison 0·057% gegenüber den Normalwerten von 0·065—0·105 *(Liefmann* und *Stern)*. Nach *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* besteht in Fällen von Morbus Addisonii eine auffallend hohe Zuckertoleranz, während *L. Pollak (d)* mit größeren Mengen von Adrenalin (1·5—2 *mg* subkutan) keine Glykosurie erzeugen konnte, die erst bei gleichzeitiger Glukosezufuhr oder nach längerem Gebrauch von Thyreoideatabletten eintrat.

Ein von *Addison* selbst und lange Zeit nachher als wesentlich angesehenes Symptom, die Anämie, wird in neuerer Zeit nicht mehr als unbedingt dem Krankheitsbilde angehörig betrachtet, denn die von der Norm abweichenden Blutbefunde können sowohl durch die gleichzeitige Tuberkulose, als auch durch die schweren gastrointestinalen Störungen bedingt sein.

Die Entstehung der Pigmentierungen der Haut und der Schleimhäute, die typische Bronzehaut (Melanodermie), bietet für die Erklärung die größten Schwierigkeiten, die in erster Linie darin begründet sind, daß wir über den physiologischen Vorgang der Pigmentation nur ungenügend unterrichtet sind. Nochmals sei betont, daß es bisher nicht gelungen ist, eine Pigmentierung bei Tieren experimentell einwandfrei herbeizuführen.

Die Pigmentierung der Haut ist ein ziemlich konstantes und häufig sehr frühzeitiges Symptom des Morbus Addisonii. Sie zeigt sich am

Gesicht, an den Händen, ergreift dann Hals und Arme und schreitet weiter auf den Rumpf und die unteren Extremitäten fort. Die normal pigmentierten Hautstellen sind gewöhnlich früher und stärker befallen. Für die Pigmentverteilung an der Haut sind äußere Einflüsse (stärkere Sonnenbestrahlung, Reibung und Druck) von Einfluß. Noch charakteristischer als die Hautverfärbung sind die Pigmentationen der Wangen-, Lippen- und Gaumenschleimhaut und der Conjunctiva.

Anatomisch ist das körnige, eisenfreie (nach *Gandolfi* eisenhaltige) Pigment in den unteren Schichten des Rete Malpighii gelagert, während die obersten Zelllagen gewöhnlich pigmentfrei sind. Man findet das Pigment in eigenartigen Wanderzellen, Chromatophoren, welche nach den Untersuchungen von *Ehrmann* den normalen Bestandteil der Cutis bilden und die Pigmentation der Epidermiszellen herbeiführen. Zwischen der Zahl der Chromatophoren und der Intensität der Pigmentierung der Basalzellen besteht ein konstantes Verhältnis. An de norma stark gefärbten Hautstellen, in der Haut der Neger, besteht eine ebenso starke Hyperpigmentation und Vermehrung der Chromatophoren, wie in der Haut von Addisonkranken. Es handelt sich also im letzteren Falle nach der Ansicht einer Reihe von Autoren *(v. Kahlden, Riehl, Schmorl, Eiselt)* um eine Steigerung der physiologischen Pigmentation, welche in der Weise zustande kommen soll, daß das aus dem Blut stammende oder in den Chromatophoren gebildete Pigment durch diese Wanderzellen aus der Cutis in das Rete Malpighii gebracht wird. Für die Annahme, daß beim Morbus Addisonii eine vermehrte Blutkörperchenzerstörung, sowie die durch den herabgesetzten Blutdruck bedingte verlangsamte Zirkulation in der Haut die Ursache der übermäßigen Farbstoffbildung sei, fehlt jeder Beweis.

Andererseits wurde vielfach eine autochthone Entstehung des Pigmentes angenommen und neuestens vertritt *Meirowsky (b, c)* die Anschauung, daß das Pigment der Epidermis und Cutis, abgesehen von dem in der Cutis vorkommenden echten hämoglobinogenen Pigment in der Epidermis, resp. Cutis selbst entstanden und nicht in die betreffenden Gewebe transportiert ist. Von dem gefärbten Pigmentkorn kann man durch Anwendung von Wasserstoffsuperoxyd den Farbstoff trennen und trotzdem noch ein dem Pigmentkorn morphologisch entsprechendes Gebilde nachweisen *(Reinke)*. Aus einer eiweißhaltigen, farblosen Vorstufe des Pigments, einem Produkt des Kernes, entsteht dann der Farbstoff.

In der Frage der Pigmentbildung sind in der neueren Zeit Erkenntnisse gewonnen worden, welche sowohl über den Modus der Entstehung, als auch über die Muttersubstanzen des Pigments neues Licht verbreiten. *Bertraud* hat darauf hingewiesen, daß die in der Natur vorhandenen Farben durch die Einwirkung von oxydativen Fermenten auf eine der aromatischen Gruppe angehörige Substanz zustande kommen. *Bourquelot* erhielt Farbstoffbildung, wenn er Tyrosin mit einer Aufschwemmung aus Pilzen zusammenbrachte und nannte das hier wirksame Ferment: Tyrosinase. Solche Tyrosinasen sind auch im Tierkörper: im Tintenbeutel der Sepia,

in melanotischen Tumoren, in der Haut dunkler Frösche und Kröten, sowie in wässerigen Extrakten der Haut von Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen nachgewiesen worden. *v. Fürth* und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß das Tyrosin auf Zusatz von tierischen Tyrosinasen eine rötliche, dann violette und schließlich eine tintenschwarze Färbung annimmt. Dieses künstliche Melanin ist nach seinen qualitativen Reaktionen von einem tierischen Pigment, dem Hippomelanin, nicht zu unterscheiden. Es liegt demnach nahe, bei der Bildung tierischer Pigmente im allgemeinen die Einwirkung einer Oxydase auf die zyklischen Komplexe im Eiweißmolekül anzunehmen.

Weitere Untersuchungen haben dann gezeigt, daß die Muttersubstanz des melanotischen Pigments nicht nur das Tyrosin, sondern auch Derivate desselben (d-Alanyl-l-Tyrosin und l-Leucyl-l-Tyrosin, Para-Oxy-Phenyläthylamin, Tryptophan) und insbesondere das Adrenalin sein kann. *Neuberg,* dann *Jäger (a)* fanden in melanotischen Tumoren, *Meirowsky (a)* in der menschlichen Haut ein Ferment, welches nicht Tyrosin, sondern Adrenalin zu einem dunkeln Farbstoff oxydierte. Die von dem letzteren Autor entdeckte, von uns bereits früher erwähnte postvitale Pigmentbildung in der Haut beruht wahrscheinlich darauf, daß die unter der gewählten Versuchsanordnung entstandenen Spaltungsprodukte der Epidermis durch Oxydasen der Haut zu Pigment oxydiert werden. In weiteren Versuchen konnte dann *Meirowsky (b)* die postvitale Pigmentierung auch in den Nebennieren nachweisen. Es zeigte sich jedoch, daß es sich hier nicht um die Bildung eines körnigen Pigments handelt, sondern um einen nicht körnigen Farbstoff, der nicht nur die Nebennierenrinde, sondern auch die zentralen Partien der Nebenniere diffus durchtränkt, während der gleiche Versuch an der Haut zur Bildung eines körnigen Pigmentes führt. Aus diesem Ergebnis ist zu schließen, daß zwar das Adrenalin unter Einwirkung enzymatischer Prozesse zur Farbstoffbildung führen kann, jedoch nicht zur Bildung echten melanotischen Pigments.

Mit Rücksicht darauf, daß, wie wir später sehen werden, das Tyrosin als die Muttersubstanz des Adrenalins betrachtet wurde, ist für die Entstehung der Bronzehaut zuerst von *Adami* die nachfolgende Hypothese entwickelt und neuestens von *Meirowsky (c)* weiter ausgebaut worden: Die Nebennieren regulieren den Pigmentstoffwechsel der Haut, indem sie Eiweißprodukte der Epidermis (Tyrosin und seine Derivate), welche von dort durch die Lymphbahnen abgeführt und in den Kreislauf gelangen, ständig zu Adrenalin verarbeiten. Bei Erkrankungen der Nebenniere werden diese Substanzen nicht zur Adrenalinbildung verwendet und können sich in den Geweben ansammeln. Durch die Wirkung der Oxydase werden dann diese Substanzen an exponierten Hautstellen in ein melanotisches Pigment umgewandelt. Das im Überschuß gebildete Pigment kann durch die Lymphgefäße weggeschafft werden und in die peripheren Lymphdrüsen gelangen *(Schmorl). Meirowsky* konnte die massenhafte Anhäufung von farblosen Propigmenten in der Haut bei intensiver Belichtung

nachweisen und seine Beobachtung an der Haut eines Addisonkranken spricht für das gleiche Verhalten des Hautorgans bei dieser Krankheit. Er fand nämlich, daß, während die postvitale Pigmentbildung an Leichenmaterial nicht nachzuweisen ist, die Erscheinung an der Haut der Leiche eines Addisonkranken noch 5 Tage nach dem Tode in ganz besonders intensiver Weise beobachtet werden konnte. Die analogen Beobachtungen *Königsteins* an nebennierenlosen Hunden haben wir bereits erwähnt. Um diese gewiß ansprechende Hypothese zu stützen, bedarf es noch weiterer Untersuchungen, bei welchen vor allem auch berücksichtigt werden muß, daß die Adrenalinbildung aus Tyrosin nach neueren Forschungen keineswegs feststehend ist.

Substitution der Nebenniere.

Um die Folgen des Nebennierenausfalles bei Tieren zu bekämpfen, ist eine Substitution dieser Organe auf zwei Wegen, einerseits durch die Zufuhr von Organextrakten, mit Hilfe der Organotherapie und andererseits durch die Transplantation versucht worden.

Organotherapie.

Die organotherapeutischen Versuche ergaben im allgemeinen keine brauchbaren Resultate. *Abelous* und *Langlois (f)* versuchten das Leben von epinephrektomierten Fröschen durch wässerige Nebennierenextrakte derselben Tierart zu erhalten, doch waren ihre Bestrebungen von keinem Erfolge begleitet. Bessere Resultate erhielten sie bei Meerschweinchen, deren Leben durch Injektion von Nebennierenextrakten gleich nach der Zerstörung der zweiten Nebenniere um ein paar Stunden verlängert wurde. In einer späteren Mitteilung *(g)* geben sie an, daß es ihnen gelungen sei, nebennierenlose Frösche durch Injektion von alkoholischen Extrakten aus Hundenebennieren bis zu 12 Tagen am Leben zu erhalten. Zu derselben Zeit teilte *Brown-Séquard (p)* mit, daß bei nach der totalen Epinephrektomie moribunden Meerschweinchen durch die Injektion von Nebennierenextrakt eine bedeutende Besserung zu erzielen ist.

Berichte über die günstige Beeinflussung des Gesamtzustandes und einzelner Symptome bei Tieren, welche sich nach der Nebennierenexstirpation im Stadium tiefster Prostration befanden, liegen in größerer Zahl vor. Vor allem wird von mehreren Autoren erwähnt, daß der tief herabgesetzte Blutdruck durch die intravenöse Nebennierenextrakt-Injektion zum Steigen gebracht und die schwer geschädigte Respirationstätigkeit wieder gebessert wird. *Hultgren* und *Andersson* fanden auch, daß durch subkutane Injektion von Nebennierenextrakt der prämortale Temperaturabfall gehemmt, das Allgemeinbefinden der Tiere gebessert und die hochgradige Muskelschwäche zum Teil behoben wurde.

Angesichts der heute bekannten physiologischen Wirkungen des Nebennierenextraktes können aber diese Beobachtungen keineswegs im Sinne einer spezifischen Substitutionstherapie verwertet werden.

Die nach Zufuhr von Nebennierenextrakt an nebennierenlosen Tieren zur Beobachtung gelangenden Erscheinungen sind völlig identisch mit jenen, welche man an normalen oder aus irgend welchen Gründen dem Tode nahestehenden Tieren sehen kann. Um von einer günstigen Wirkung der Substitutionstherapie sprechen zu können, genügt es meines Erachtens nicht, auf die Wirkung des Nebennierenextraktes bei einmaliger Einverleibung hinzuweisen, sondern man müßte in Analogie mit den sonstigen bekannten Organsubstitutionen durch Organextrakte zeigen können, daß die Zufuhr der Nebennierensubstanz imstande ist, das Leben der nebennierenlosen Tiere zu verlängern. Die diesbezüglich vorliegenden Versuche erbringen einen solchen Beweis nicht. Die Kaninchen von *Langlois*, die Katzen von *Hultgren* und *Andersson*, welche nach der Nebennierenexstirpation mit Extrakt behandelt wurden, zeigten eine Verlängerung der Lebensdauer um maximal 24 Stunden. *Strehl* und *Weiss* konnten ihre Tiere mit Nebennierenextrakt nur um 9 Stunden länger am Leben erhalten, als unbehandelte Kontrolltiere. Nach *Pende* soll bei jungen Katzen die Organotherapie eine Verzögerung in dem Auftreten der Ausfallserscheinungen und eine geringe Verlängerung der Lebensdauer (von 8—10 auf 15 Tage) bewirken. Ich habe eine größere Anzahl von Versuchstieren, welche zur Nebennierenexstirpation bestimmt waren, mehrere Tage bis Wochen vorher mit Nebennierentabletten gefüttert und nach der Operation die Zufuhr von Nebennierensubstanz in Form von subkutanen Injektionen wässeriger Extrakte fortgesetzt. Trotz dieser Überschwemmung des Organismus mit Nebennierensubstanzen war in dem Verhalten der Tiere nach der Operation kein nennenswerter Unterschied gegenüber den Kontrolltieren wahrzunehmen. Auch die durchschnittliche Lebensdauer der behandelten Tiere war nur um weniges länger, als die der nicht behandelten, so daß ich auf Grund meiner Versuche den Eindruck gewann, daß die Substitution des Nebennierenausfalles auf diesem Wege nicht möglich ist.

Ist somit die Nebennierenmedikation schon beim experimentellen Nebennierenausfall nur von zweifelhaftem Erfolge begleitet, so werden wir uns nicht wundern, wenn die Nebennierentherapie bei der *Addison*schen Krankheit nicht jene Erwartungen erfüllen konnte, welche man dieser Methode anfänglich entgegengebracht hat. *Charrin* und *Langlois* haben (1892) zum erstenmal bei *Addison*scher Krankheit subkutane Injektionen von Glyzerinextrakten der Nebenniere des Hundes und des Pferdes versucht. Seit dieser Zeit ist die Organotherapie der *Addison*schen Krankheit in vielen Fällen erprobt worden. Man verwendete die frischen oder getrockneten Nebennieren verschiedener Tiere per os oder wässerige und Glyzerinextrakte der ganzen Nebenniere und in letzter Zeit vielfach nur das wirksame Produkt der Marksubstanz, das Adrenalin, stomachal oder subkutan. Die übliche Dosis beträgt 2—3 *g* frische, 0·2—0·5 *g* getrocknete Nebenniere (etwa 2—3 *mg* Adrenalin entsprechend) pro die.

Die vorliegenden Beobachtungen lassen sich nach *Gilbert* und *Carnot* nach den erhaltenen Resultaten in 4 Gruppen teilen:

1. Fälle, in welchen die Nebennierentherapie schädlich war, indem eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens eintrat und sogar eine Beschleunigung des tödlichen Ausganges verzeichnet werden konnte *(Rendu, Foà* und *Pellacani, Zucco, Pitres, Posselt). Boinet(m)* hat insbesondere auf das Auftreten von Intoleranzerscheinungen im Verlaufe der Behandlung mit Nebennierensubstanz bei *Addison*scher Krankheit aufmerksam gemacht. Er beobachtete nämlich bei länger fortgesetzter Behandlung nervöse Symptome, am häufigsten ein Zittern, wie bei der *Basedow*schen Krankheit. Zur Erklärung genügt wohl der Hinweis auf die hochgradige Toxizität des Adrenalins.

2. In einer größeren Gruppe von Fällen war die Behandlung gänzlich erfolglos *(Langlois, Chauffard, Grainger-Stewart, Murrel, Darier, P. Marie, Galliard, Allaria* und *Varanini, Bendix, Turner, Trevithick, Box, Huismans, Christomanos, Lange, Bockhaus, Osler, Ringer* und *Phear, Sibley, Bittorff).*

3. In einer Reihe von Fällen konnte eine Besserung mancher Symptome beobachtet werden. Am häufigsten war die Verminderung der Muskelasthenie, eine Besserung der Verdauungsstörungen und Ansteigen des Körpergewichtes zu konstatieren *(Langlois, Mahé, Maragliano, Dieulafoy, Marie, Schaefer, Rolleston, Osler, Vidal, Hayem, Vollbracht, Dupaigne, Spillmann, Edel, Faisans, Anderodias, Althaus, Byron-Bramwell, Gullau, Vernescu, Foster, Raven, Decks, Engelhardt, Ebstein, Sellier* und *Verger, Posselt).*

4. In wenigen Fällen wurde von einer Heilung der *Addison*schen Krankheit berichtet. So sah *Schilling* bei einem 16jährigen Patienten nach einer dreimonatlichen Behandlung mit Nebennieren ($^1/_2$ bis eine ganze Nebenniere pro Tag) das Verschwinden aller vorher bestandenen typischen Addisonsymptome: der Asthenie, der Anorexie, der Diarrhöen und auch der Haut- und Schleimhautpigmentierungen. Das Körpergewicht stieg von 69 auf 99 Pfund. Der geheilte Patient starb plötzlich an einer Pneumonie. Bei der Sektion fand sich Sklerosierung und Erweichung beider Nebennieren.

Auch *Béclère,* sowie *Hirtz, Lambotte, Anderodias* berichten über Heilung von Fällen *Addison*scher Krankheit. *Kinnicut* veröffentlichte eine Statistik von 48 Addisonfällen, in welchen die suprarenale Organotherapie angewendet wurde, und fand 2mal Verschlechterung, 18mal keine Änderung, 22mal Besserung und in 6 Fällen vollkommene Heilung der Krankheit.

Wir sehen somit, daß die Resultate der Behandlung der *Addison*schen Krankheit mit Nebennierensubstanz ziemlich differente sind. Den vereinzelten völligen Heilungen stehen Beobachtungen von Verschlechterungen des Krankheitszustandes gegenüber. In einer größeren Anzahl der Fälle war die Therapie ohne Effekt oder sie hatte nur eine Besserung der einzelnen Symptome zur Folge. Am besten scheint noch die Muskelschwäche und die Störung der Verdauungstätigkeit besonders in den Anfangsstadien beeinflußt zu werden.

Eine Einwirkung auf die herabgesetzte Herztätigkeit und den niedrigen Blutdruck ist bei der stomachalen Einführung kaum zu erwarten. *O. F. Grünbaum (a)* behauptet allerdings, daß das Nebennierenextrakt, welches beim normalen Individuum per os keine Drucksteigerung zur Folge hat, in Fällen *Addison*scher Krankheit den Blutdruck zu heben vermag. Die subkutane Injektion von Adrenalin bewirkt beim Menschen eine Steigerung des Blutdruckes *(Boy-Tessier, Falta).*

Anscheinend am wenigsten wird die Addisonpigmentierung durch diese Medikation beeinflußt.

Die Vorstellungen, welche wir uns über die Wirkungsweise der Nebennierensubstanz bei der *Addison*schen Krankheit bilden können, bewegen sich nach mehreren Richtungen. In erster Reihe kommt die symptomatische Wirkung des Adrenalins in Betracht. Weiters aber könnte man auch anderen im Nebennierenextrakt vorkommenden Substanzen, vor allem solchen, welche aus der Nebennierenrinde stammen, eine gewisse Wirksamkeit zuschreiben. Zieht man die Erfahrungen im Tierexperiment in Betracht, dann wäre daran zu denken, daß durch die Einverleibung von Nebennierensubstanzen die beim Addisonkranken noch zweifellos vorhandenen intakten Reste des Organes zu einer Hypertrophie angeregt und damit der Funktionsausfall des Organes quantitativ vermindert werden könnte. Die Wirkungslosigkeit und die Schädlichkeit der Nebennierenmedikation fänden in der völligen Destruktion der Organe ihre Erklärung.

Transplantation der Nebenniere.

Der zweite Weg, auf welchem eine Substitution des Organes versucht werden kann, ist die Einpflanzung der Nebenniere auf chirurgischem Wege. Schon im Jahre 1887 versuchte *Canalis* eine Implantation kleinerer Nebennierenstücke in die Niere, doch erhielt er völlig negative Ergebnisse. Die eingepflanzten Stücke wurden nekrotisch und resorbiert. Die Versuche von *Abelous (a)* und spätere von *Abelous* und *Langlois (g)* an Fröschen blieben gleichfalls erfolglos. *Gourfein (d)* transplantierte Nebennieren vom Frosche und vom Meerschweinchen in den Lymphsack des Frosches. Stets sah er ein Zugrundegehen der verpflanzten Organe. *Boinet (a)* implantierte Nebennieren intraperitoneal bei Ratten und sah eine Atrophie und zuweilen auch eine verzögerte Resorption des verpflanzten Organes.

De Dominicis (f) verlagerte bei Hunden die linke Nebenniere unter die Niere mit Belassung ihres Gefäßstieles; nach 10—15 Tagen waren keine Veränderungen am Organ nachzuweisen. *Jabulay (d)* transplantierte zwei an *Addison*scher Krankheit leidenden Patienten frische Hundenebennieren. In beiden Fällen trat nach 24 Stunden der Tod ein. *Hultgren* und *Andersson* haben in 3 Fällen bei Katzen die Nebennierengreffe ohne Erfolg ausgeführt.

Eine besondere Bedeutung kommt den Transplantationsversuchen von *H. Poll (a)* zu, welcher an Ratten die linke Nebenniere unter die Rückenhaut oder in die Rückenmuskulatur desselben Tieres oder anderer Tiere derselben

Spezies transplantierte und an den verpflanzten Organen die histologischen Veränderungen genau verfolgte.

Poll konnte feststellen, daß ungefähr innerhalb der ersten Woche nach der Verpflanzung regressive Veränderungen überwiegen. Im Zentrum der eingepflanzten Nebenniere bildet sich ein größerer Nekroseherd. Nicht nur das zentrale Markgewebe, sondern auch die Zona reticularis und die inneren Teile der Zona fasciculata der Rinde gehen degenerativ zugrunde.

In der zweiten Woche nach der Transplantation wird ein größerer Teil des nekrotischen Gewebes allmählich unter Riesenzellbildung resorbiert. Aber auch die Zellen der Zona glomulerosa und des äußeren Teiles der Zona fasciculata gehen zunächst zugrunde, indem aus dem Rindengewebe eigenartige, helle, durchsichtige, von Vakuolen erfüllte Zellen entstehen, die dann auch unter Hinterlassung einer pigmentierten Narbe verschwinden.

Von der dritten Woche an beginnen progressive Neubildungserscheinungen. Es entstehen kleinste Regenerationsherde, die teils innerhalb, teils außerhalb der verdickten Bindegewebskapsel liegen. Sie wachsen dann zu größeren kugelsegmentförmigen Körpern aus und ihre Zellen reihen sich strangförmig aneinander. Weiterhin gewinnen diese Zellhaufen völlig das Aussehen der Rindensubstanz.

Die Regeneration der Rindensubstanz und den Untergang der Marksubstanz konnten auch *A.* und *H. Cristiani (b)* bei ihren Transplantationsversuchen an Ratten antreffen, während *Stilling (k)* an Kaninchen gezeigt hat, daß die in den Hoden transplantierte Nebenniere noch nach $1^1/_2$—3 Jahren typische Rindensubstanz aufweist.

Über Transplantationen berichtete weiters *Imbert,* welcher bei Hunden Nebennieren in die Nieren verpflanzte und an der Stelle des Impfstückes einmal ein Pseudolipom, einmal eine Zyste vorfand.

Strehl und *Weiss* haben die Nebennieren in Taschen zwischen Muskulatur und Bauchhöhle eingenäht, frei in die Bauchhöhle gelegt oder auch in blutreiche Organe, wie Niere und Leber, verpflanzt. Doch gingen in allen ihren Versuchen die transplantierten Nebennieren zugrunde. Auch Implantationen kleinerer Stücke des Organes blieben in bezug auf Einheilung zumeist erfolglos.

Bessere Resultate erzielte *Schmieden (b)* bei Kaninchen mit der Verpflanzung von Nebennierenstückchen in die Nieren, die in einer großen Anzahl von Fällen einheilten. Doch spricht er diesen transplantierten Nebennierenstückchen nur eine begrenzte Lebensfähigkeit zu und glaubt auf Grund seiner Beobachtungen, daß sie sich höchstens ein Jahr lang erhalten können.

Parodi (a) implantierte Nebennieren von Kaninchenembryonen in die Niere, Leber, sowie in den Nervus ischiadicus von Kaninchen. Die Rinde ist eingeheilt, die Marksubstanz nicht; letztere war nach einiger Zeit durch neugebildetes Bindegewebe substituiert.

Transplantationsversuche in das von *Payr* für die Verlagerung der Schilddrüse erfolgreich benützte Organ, die Milz, ergaben bei der Neben-

niere nur vorübergehende Einheilung, aber keine Dauererfolge *(Coenen, Kreidl, Biedl, Moussu* und *Le Play).*

Shiota fand, daß bei Kaninchen und Katzen eine in die Milz oder Niere transplantierte Nebenniere nur noch in den folgenden 48 Stunden einen Adrenalingehalt erkennen läßt, daß aber nach dieser Zeit das Adrenalin verschwindet. Während die Rinde noch 10—17 Wochen in leidlichem Zustande erhalten bleiben kann, verschwindet die Chromierbarkeit der Marksubstanz schon in 24 Stunden nach der Einpflanzung.

Busch und *van Bergen* und später *Busch, Leonard* und *Wright* berichteten über drei gelungene Nebennierentransplantationen (in 62 Versuchen) bei Kaninchen. Es wurde ein Drittel der sagittal zerteilten eigenen, in einem Falle einer fremden Nebenniere, frei in die Niere eingepflanzt. Das Überleben der Tiere nach der später ausgeführten Entfernung der zweiten Nebenniere bewies die funktionelle Leistungsfähigkeit, die histologische Untersuchung das Erhaltensein von Rinde- und Marksubstanz im Transplantat.

Pende(e) implantierte bei jungen Katzen Stücke der eigenen Nebenniere in eine Netzduplikatur. Drei seiner Tiere überlebten die 2—4 Wochen später vorgenommene Entfernung der anderen Nebenniere 10, 15 und 30 Tage lang. Die histologische Untersuchung zeigte, daß sowohl die Rinde als auch die Marksubstanz, in den einzelnen Fällen allerdings in verschiedener Ausdehnung, erhalten geblieben sind. *Pende* hebt ausdrücklich hervor, daß es bei der bisherigen Technik kaum möglich sei, eine Dauereinheilung der Nebennierentransplantate zu erzielen.

Erfolgreiche Transplantationen der Nebenniere mit Erhaltenbleiben der Funktion wurden in den schönen Versuchen von *v. Haberer (b)* und *O. Stoerk* erzielt. Ihre Methode bestand in der gestielten Transplantation der Nebenniere in die Niere. Wie schon erwähnt, hat bereits *De Dominicis* die linke Nebenniere an einem Gefäßstiele disloziert. Auch meine Versuche der extraperitonealen Verlagerung der Nebenniere mit Belassung eines Gefäßstieles zeigten, daß das Organ bei erhaltener Gefäßversorgung funktionstüchtig bleiben kann. *v. Haberer* und *Stoerk* gelang es in 50% der Versuche sowohl anatomisch, als auch funktionell nachgewiesene, einwandfreie Dauererfolge zu erzielen. Für die Mißerfolge konnte stets eine Unterernährung des transplantierten Organes verantwortlich gemacht werden.

Die mikroskopische Untersuchung der verpflanzten und eingeheilten Nebenniere zeigte, daß das Organ in keinem Falle in seiner ursprünglichen Art erhalten blieb, sondern stets neben erhaltenem und hypertrophiertem Gewebe auch regressives und nekrotisches erkennen ließ. In den ersten Tagen nach der Transplantation mit Gefäßstiel kommt es zu einer bisweilen recht ausgedehnten regressiven Metamorphose der Nebenniere, so daß häufig nur die dem Gefäßstiel unmittelbar benachbarten Partien am Leben bleiben. An dieser Stelle beginnt auch relativ bald, schon in der ersten Woche nach der Operation eine rege Wucherung und das wuchernde Parenchym dringt in den regressiven beziehungsweise nekrotischen Anteil des Organes

vor. Auf diese Weise kommt ein buntes Nebeneinander von lebenden, hypertrophischen, regressiven und nekrotischen Geweben zustande.

Das hypertrophische Gewebe kann im späteren Stadium wieder regressiv werden, ja manchmal selbst in nekrotisches übergehen. Dieses wechselhafte Spiel von Wucherung und Regreß setzt sich lange fort, und nach einem Zeitraum von 3 Monaten kann noch nekrotisches Gewebe vorgefunden werden. Die neu gewucherten Zellmassen können den normalen Bau der Nebenniere nachahmen, es kann aber auch eine Umordnung nicht

Fig. 99.



Nebenniere des Hundes 78 Tage lang in das Nierenparenchym transplantiert. Nach *v. Haberer*. Vergrößerung 8 : 1.
Die Hauptmasse ist regenerativ-hypertrophe Rinde; im Zentrum ein chrombraunes Marklager. Links unten adenomartige Bildungen.

nur in den Rindenzellen, sondern auch in räumlichen Beziehungen von Mark und Rinde stattfinden. Das Mark durchbricht vielfach die Rinde und findet sich nicht nur zwischen Rindenzellenkomplexen eingeschlossen, sondern auch subkapsulär, ja selbst extrakapsulär. Die Regeneration der Rinde vollzieht sich in vielen Fällen unter Bildung von Formen, welche an Nebennierenadenome erinnern. Bei erfolgreicher Transplantation bleibt aber nicht nur die Rinde erhalten, wie dies auf Grund der bisherigen Versuche angenommen wurde, sondern auch die Marksubstanz bleibt in gleicher

Weise lebens- und regenerationsfähig und erweist sich in gleicher Weise hypertrophisch, wie der Rindenanteil.

In zirka 5 Monaten nach der Transplantation ist das Spiel von Untergang und Neubildung des Nebennierengewebes beendet und es sind stabilere Verhältnisse eingetreten. In den meisten Fällen hat sich förmlich eine neue Nebenniere ausgebildet, indem die Rinden- und Marksub-

Fig. 100.



Eine Stelle aus Fig. 99 bei stärkerer Vergrößerung (140 : 1). Nach *v. Haberer*. *A* = adenomartige Rindenproliferation. *B* = proliferiertes Marklager. *C* = regressives Rindengewebe.

stanz, in das alte Gerüste einwachsend und regenerativ hypertrophiert, das regressive und nekrotische Gewebe verdrängen und ersetzen (Fig. 99 und 100).

Die funktionelle Prüfung der transplantierten Nebenniere ergab folgende Resultate: In einseitigen Transplantationsversuchen konnte selbst bei eindeutigem histologischen Befund über die Funktion des eingeheilten Organes nichts ausgesagt werden, da die Möglichkeit bestand, daß die Funk-

tion vom unangetasteten Paarling übernommen wurde. Die einseitige Transplantation wurde von den Tieren, Hunden, Kaninchen und Katzen im allgemeinen ohne irgendwelche Erscheinungen vertragen. *v. Haberer* erwähnt einen Kontrollversuch von einseitiger Nebennierenexstirpation mit deutlichen Ausfallserscheinungen, nämlich ausgesprochener spastischer Parese der hinteren Extremitäten, herabgesetzter Freßlust und allgemeiner Mattigkeit. Dieser Hund ging nach 8 Tagen zugrunde, bei der Sektion zeigte sich die zweite Nebenniere etwas hypertrophiert.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden beiderseitige Transplantationen der Nebennieren in die Niere in zwei voneinander durch einen verschieden langen Intervall getrennten Sitzungen vorgenommen. Nachdem die zuerst transplantierte Nebenniere in vielen Fällen noch nekrotisch oder atrophisch war und nicht funktionieren konnte, während in der zweiten Nebenniere vorerst noch regressive Vorgänge ablaufen, gingen einige Tiere dieser Versuchsreihe an Nebennierenausfall zugrunde. Es zeigte sich weiters in dieser Versuchsreihe die interessante Tatsache, daß sich nach Wegfall einer Nebenniere die zweite Nebenniere bei der folgenden Transplantation nicht günstiger verhält, nicht wie a priori angenommen werden könnte, hypertrophiert, sondern im Gegenteil auch nahezu vollständig abstirbt.

Die Funktionstüchtigkeit der einen transplantierten Nebenniere wurde dadurch geprüft, daß einige Zeit nach der Transplantation die zweite Nebenniere exstirpiert wurde. In jenen Fällen, in welchen eine eklatante Nekrose der transplantierten Nebenniere bestand, überlebten die Tiere die zweite Operation nur ganz kurze Zeit. In 9 Fällen blieben aber Tiere mit nur einer transplantierten Nebenniere mehrere Tage und Monate am Leben. Hier ergab der nachträgliche mikroskopische Befund eine prächtige Einheilung mit Neu- und Umbildung des Nebennierengewebes, nebst völliger Verödung des ursprünglichen Gefäßstieles und Neuvaskularisation von der Niere her. Nachdem akzessorische Nebennieren in keinem Falle gefunden wurden, ist damit bewiesen, daß die Tiere mit ihrer einzigen in die Niere verpflanzten Nebenniere ohne Erscheinungen am Leben bleiben können. Es zeigte sich aber hier ebenso wie bei den doppelseitigen Transplantationen die zunächst auffallende Tatsache, daß es für das Überleben der Tiere eine größere Chance gewährt, wenn zwischen der Transplantation der einen Nebenniere und der Exstirpation beziehungsweise Transplantation des Paarlings ein kürzerer Zeitraum von etwa 11—16 Tagen gewählt wird, während bei größeren Intervallen Mißerfolge viel häufiger sind. Man gewinnt den Eindruck, als ob die intakte Nebenniere die Gesamtfunktion so vollkommen übernommen hätte, daß das geschädigte zweite Organ in seiner Regeneration zurückbleibt. Schädigt oder entfernt man die andere Nebenniere zu einer Zeit, wo die Regeneration im Pfröpfling gerade im besten Gange ist, dann wird für eine Neuproduktion eine intensivere Anregung gegeben.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die doppelseitige Transplantation der Nebenniere in zwei Sitzungen und in einer dritten Sitzung die Exstirpation

der einen Niere samt der in ihr eingelagerten Nebenniere vorgenommen. Von den 11 Versuchstieren gingen 6 nach der dritten Operation an Nebennierenausfall zugrunde. Bei allen diesen Tieren wurde zufällig gerade immer die schön eingeheilte hypertrophierte Nebenniere exstirpiert, während die zweite bei der Sektion sich als regressiv erwies. 5 Hunde überlebten die dritte Operation durch Jahr und Tag ohne Krankheitserscheinungen. Die exstirpierte transplantierte Nebenniere zeigte sich auch hier hypertrophisch.

Die Funktionsfähigkeit der transplantierten Nebenniere ist auch durch die Prüfung ihres Adrenalingehaltes (im Blutdruckversuch und am Froschauge) festgestellt worden und es zeigte sich ein völliger Parallelismus zwischen erhaltener mikroskopischer Struktur und Adrenalingehalt.

Im letzten Jahre teilte *v. Haberer (c)* die Endresultate der gestielten Nebennierentransplantation mit, wobei ihm acht verwertbare Dauerbeobachtungen bis zu 3 Jahren zur Verfügung standen. Bei 6 Tieren war eine einzige transplantierte Nebenniere dauernd ausreichend. Die Tiere verhielten sich vollkommen normal, die Weibchen warfen lebende gesunde Junge, die sie selbst säugten. Von besonderem Interesse sind die zwei übrigen Fälle, in welchen nach Jahr und Tag plötzlich Insuffizienzerscheinungen der nach der Transplantation eingeheilten und funktionierenden Nebenniere auftraten, unter welchen die Tiere rasch zugrunde gingen. Die transplantierte Nebenniere war anscheinend durch akzidentelle septische Erkrankungen der Tiere geschädigt. Bei der Sektion zeigte sie sich wohl hypertrophiert, die mikroskopische Untersuchung ergab das Vorhandensein von vollständig normaler Rindensubstanz und beide Male ein ausgedehntes Marklager, das sich in einem Falle stark chromiert, doch in seinen Zellen degenerativ verändert erwies, im zweiten Falle bei annähernd normaler Zellstruktur keine Chromfärbung angenommen hat. *v. Haberer* glaubt, daß in diesen zwei Fällen die Nebennierenausfallserscheinungen durch die Erkrankung der Marksubstanz bedingt waren und führt zur Bestätigung seiner Auffassung einen Kontrollversuch an, in welchem er bei einem jungen Hunde nach Freilegung beider Nebennieren und Abkappung des oberen und unteren Poles derselben durch Auslöffelung die Marksubstanz bei Erhaltung eines Teiles der Rinde vollkommen entfernte und, allerdings erst nach längerer Zeit, typische Ausfallserscheinungen beobachten konnte.

Die Bedeutung der Untersuchungen von *v. Haberer* und *Stoerk*, über welche hier etwas ausführlicher berichtet wurde, liegt zunächst in dem Nachweise, daß man die Nebenniere mit einem Gefäßstiel anatomisch und funktionell erfolgreich transplantieren kann. Die mit gestielter Transplantation der Nebenniere erzielten funktionellen Erfolge dauern nach Jahr und Tag fort und erfahren unter normalen Verhältnissen erst mit dem natürlichen Tode des Tieres ihre Begrenzung. Diesen funktionellen Erfolgen entsprechen anatomisch vollständig neu- und umgebaute Nebennieren, die aus Mark und Rinde bestehen. Die Marksubstanz kann

nach der Transplantation genau in derselben Weise überleben und hypertrophieren, wie die Rinde.

Wenn die Autoren aus ihren Befunden die Schlußfolgerung ziehen, daß die Marksubstanz ein lebenswichtiger Bestandteil und für die Funktion der Nebenniere ebenso wichtig sei, wie die Rinde, so kann man hiergegen einen Einwand um so weniger erheben, als wir ja nicht nur über die Lebenswichtigkeit, sondern auch über die funktionelle Bedeutung der Marksubstanz beziehungsweise des chromaffinen Gewebes aus sonstigen Erfahrungen zur Genüge unterrichtet sind.

Meines Erachtens sprechen aber die gelungenen Transplantationen von *v. Haberer* und *Stoerk* entschieden gegen die Annahme, welche früher auf Grund von Versuchen, in welchen die Tiere trotz der gelungenen Einpflanzung der Nebenniere zugrunde gingen, gemacht wurde, daß nämlich die Marksubstanz der allein lebenswichtige Anteil des Organes sei. Man kam zu diesem Schlusse, weil man nur ein Erhaltenbleiben der Rindensubstanz und das Zugrundegehen der Marksubstanz in diesen Fällen beobachten konnte. Diese älteren Versuche beweisen aber eigentlich nur die größere Empfindlichkeit und Labilität der Marksubstanz. Sie zeigen, was ja aus sonstigen Erfahrungen bereits bekannt war und in den beiden Fällen von *v. Haberer* wieder in Erscheinung trat, daß das Nebennierenmark sehr debil ist und bei jeder Beeinträchtigung seiner Gefäßversorgung und Ernährung zugrunde geht, während das Rindengewebe sich als viel resistenter erweist.

Die freie Pfropfung des chromaffinen Gewebes gelingt nur in solchen Fällen, bei welchen dieses Gewebe schon normalerweise an einer freien Oberfläche gelegen ist, wie z. B. bei den Reptilien an der dorsalen Organfläche (Versuche von *Cristiani* an Eidechsen). Das embryonale Nebennierengewebe, dessen Mark noch oberflächlich liegt, zeigte nach den Versuchen von *Farodi* auch keine große regenerative Kraft, während nach einer Angabe von *Neuhäuser* embryonales Rindengewebe bei der Transplantation in die Kaninchenniere in einem Falle ein tumorartiges Wachstum aufwies. Ein gleiches beobachtete *d'Andrea* nach Transplantation der fötalen Nebenniere in das Ovarium des Kaninchens.

Was lehren nun die Transplantationsversuche für die Frage der pathologischen Bedeutung der einzelnen Nebennierenteile, der Rinde und des Markes, beim Zustandekommen jener Ausfallserscheinungen, welche man nach Verlust der ganzen Nebenniere eintreten sieht? *v. Haberer* schließt aus den zwei zuletzt erwähnten Versuchen, daß der Mangel der Marksubstanz zum Symptomenkomplex des Nebennierenausfalles führt und daß die Anwesenheit genügender Mengen von Rinde nur den raschen Ablauf der Erscheinungen aufhält. Er meint demnach, daß das extrakapsuläre chromaffine Gewebe den Wegfall des Nebennierenmarkes nicht zu kompensieren vermag. Diese Schlußfolgerung gilt, wie übrigens *v. Haberer* selbst zugibt, nicht für alle Tiergattungen. Wir wissen, daß die Exstirpation beider Nebennieren bei der Ratte nicht nur gelegentlich, sondern geradezu

regelmäßig nahezu symptomenlos vertragen wird. Auch bei anderen Tierarten, namentlich beim Kaninchen, können beide Nebennieren in zwei Sitzungen entfernt werden; es treten, trotzdem die Marksubstanz vollkommen fehlt, keine Ausfallserscheinungen ein, wenn der Intervall zwischen beiden Operationen für die Ausbildung einer kompensatorischen Hypertrophie im Interrenalsystem hinreichend war. Daß der akute Wegfall eines Teiles des Adrenalinsystems infolge der Verminderung der Adrenalinsekretion für den Organismus nicht belanglos ist, kann ohne weiteres zugegeben werden. Vielleicht sind einzelne passagere Symptome nach der Nebennierenentfernung in diesem Sinne zu deuten. Die Adrenalinarmut dürfte übrigens bei nebennierenlosen Tieren nur kurze Zeit bestehen, denn alsbald tritt das reichlich vorhandene extrakapsuläre Adrenalgewebe funktionell vikariierend ein und wird auch, wie wir aus den Untersuchungen von *v. Haberer* und *Stoerk* wissen, kompensatorisch hypertrophieren können. Eine in der innigen anatomischen Verbindung mit der Rinde begründete funktionelle Sonderstellung der Marksubstanz kann angesichts dieser Tatsachen nicht angenommen werden.

Die schweren, zum Tode führenden Erscheinungen des Nebennierenausfalles können nur dann eintreten, wenn das Interrenalsystem in ungenügendem Maße vorhanden ist, oder den gestellten Anforderungen gegenüber sich als insuffizient erweist. Sie sind zum Teil direkte Folgen des Fehlens der Funktion dieses Systems (Nahrungsverweigerung, rapide Abmagerung), zum Teil handelt es sich um Symptome, welche auf einen Mangel oder das völlige Fehlen von Adrenalin hinweisen. Die letzteren legen wohl die Vermutung nahe, daß die sekretorische Tätigkeit des ganzen Adrenalsystems, nicht allein des Nebennierenmarkes, an die Anwesenheit hinreichender Mengen von Interrenalgewebe geknüpft ist, daß somit zwischen beiden Nebennierensystemen ein funktioneller Konnex bestehen dürfte.

Die beim Menschen genauer bekannte hypoplastische Unterentwicklung des chromaffinen Systems führt niemals zu ausgesprochenen Ausfallserscheinungen. Sie ist klinisch zumeist nur aus den Zeichen der allgemeinen hypoplastischen Konstitution zu erschließen (Angiohypotonie nach *Ferrannini*). Erst schwere funktionelle Schädigungen oder hochgradige anatomische Destruktionen sind von sinnfälligeren Symptomen begleitet, und nur bei gleichzeitiger Rindenerkrankung entwickelt sich das volle Bild der Addisonkrankheit. Selbst bei bestehendem Morbus Addisonii wird der plötzliche Nebennierentod von einem so kompetenten Beurteiler, wie *Marchand,* auf das Versagen des Interrenalsystems bezogen.

Das in den Transplantationsversuchen vorliegende Material ist nicht nur für die Erkenntnis der Nebennierenfunktion von Bedeutung, sondern berechtigt auch zu der Hoffnung, daß man auf diesem Wege auch beim Menschen die Krankheitserscheinungen des Nebennierenausfalles vielleicht aussichtsvoller zu bekämpfen imstande sein wird, als durch die Organotherapie. *v. Haberer (c)* verweist auf Grund von Leichenversuchen auf die

Möglichkeit, die Nebennieren von eben verstorbenen Neugeborenen mit ihren Gefäßen und mit dem Stück der Aorta, in welches letztere münden, beim Menschen in die Gefäße (etwa Aorta und Vena femoralis) einzupflanzen.

Über eine Nebennierentransplantation beim Menschen berichten in der letzten Zeit *Busch* und *Wright.* Sie haben einem 35jährigen Manne mit schweren Addisonsymptomen die frisch entnommene Nebenniere eines jungen Schweines eingepflanzt. Das Organ wurde an den Polen abgekappt und etwa $^2/_3$ desselben mit angefrischten Flächen in den lokal anästhesierten Hoden nach Eröffnung der Tunica albuginea und nach Entfernung eines entsprechenden Stückes von Hodengewebe implantiert, die Tunica wieder genäht. Die Operation selbst wurde ohne Störung vertragen, das subjektive Befinden besserte sich, der schwer darniederliegende Appetit hob sich, der Gefäßtonus stieg an und die Hautpigmentation schien vermindert. Ungefähr zwei Wochen nach der Operation trat zunehmende Asthenie, Tonusabfall und nach weiteren drei Tagen im Koma der Tod ein. Das Transplantat zeigte sich bei der mikroskopischen Untersuchung dem Hodengewebe adhärent, von demselben nur durch neugebildetes Bindegewebe, das sich auch in das Nebennierengewebe erstreckte, getrennt. Die Rindensubstanz war reichlich vaskularisiert und gut färbbar, die Marksubstanz größtenteils nekrotisch, mit nur wenigen gut erhaltenen Zellen.

Wirkung der Nebennierenextrakte.

Einen näheren Einblick in die Funktion der Nebenniere brachten die Untersuchungen über die Wirkungen der Extrakte dieser Organe.

Pellacani (a) konnte bereits im Jahre 1879 die giftige Wirkung wässeriger Extrakte der Nebennieren bei subkutaner und intravenöser Injektion nachweisen. Er hielt diese Wirkung zunächst allerdings nicht für eine der Nebenniere spezifische, denn er konnte ähnliche Effekte auch durch Extrakte anderer Organe hervorrufen. Aber auch die Toxizität der Nebennierenextrakte wurde bald von *Ziino* und *di Mattei (a)* bestritten, welche die nach Einverleibung solcher Extrakte beobachteten Erscheinungen auf Infektionen, beziehungsweise auf die Wirkung der Zersetzungsprodukte der eingeführten Eiweißkörper bezogen. *Foà* und *Pellacani* zeigten demgegenüber (1883), daß die giftige Substanz in der Nebenniere nicht mit dem Fibrinferment identisch sein könne, auch in alkoholischen Extrakten dieser Organe enthalten und für die Nebenniere charakteristisch zu betrachten sei. *Guarnieri* und *Marino Zucco,* welche (1888) die hochgradige Giftigkeit der wässerigen Nebennierenextrakte bestätigen konnten, haben als wirksamen Bestandteil das Neurin und organische Phosphorverbindungen angenommen. Die Brüder *Marino-Zucco* glaubten sogar durch Injektion von Neurin das *Addison*sche Krankheitsbild hervorrufen zu können. Nachdem diese Autoren gemeinschaftlich mit *Dutto* im Harn von Addisonkranken Neurin nachgewiesen haben, entstand Ende der achtziger Jahre die Hypo-

these, daß die physiologische Funktion der Nebenniere in einer Entgiftung des als Zerfallsprodukte des Nervengewebes gebildeten Neurins bestehe, und diese Lehre schien durch Versuche von *Albanese (a)* an Fröschen gestützt. Doch konnten weder *Boinet,* noch *Langlois* die Grundversuche dieser Lehre bestätigen, und *Supino* überdies nachweisen, daß das Vergiftungsbild nach Neurininjektionen durchaus verschieden ist von dem Krankheitsbilde nach der Nebennierenexstirpation. *Alezais* und *Arnaud (a)*, dann *Tizzoni* leugneten, wie schon vorher *Alexander,* die Existenz eines giftiges Stoffes in der Nebenniere und führten die Wirkungen der Nebennierenextrakte auf postmortale Veränderungen der Gewebe zurück.

Mit der Entdeckung der besonderen physiologischen Wirkung der Nebennierenextrakte durch *Oliver* und *Schaefer (a)* (1894) wurde die Bedeutung der Angaben über allgemeine toxische Wirkungen dieses Organes fast vollständig in den Hintergrund gedrängt. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich begreiflicherweise hauptsächlich mit der näheren Analyse der einzelnen pharmakodynamischen Wirkungen. Mit dem Nachweise, daß diese Wirkungen der Hauptsache nach durch die im Nebennierenmarke enthaltene aktive Substanz bedingt sind und vollends seit der Reindarstellung dieses wirksamen Prinzips, des Adrenalins, haben die Untersuchungen über Allgemeinwirkungen der Nebennierenextrakte wesentlich an Wert eingebüßt. Der Mangel einer exakten Dosierbarkeit dieser Extrakte machte sich ja stets störend geltend.

Wenn wir hier dennoch über die diesbezüglich vorliegenden Angaben in Kürze berichten, so ist hiefür die Erwägung maßgebend, daß eine völlige Identifizierung der Allgemeinwirkungen der Nebennierenextrakte mit jenen des Adrenalins keineswegs gerechtfertigt ist. Enthalten doch Nebennierenextrakte außer dem Adrenalin noch andere aus der Nebennierenrinde stammende Substanzen, über deren Wirkungsweise wir noch nicht unterrichtet sind. Auch die therapeutischen Versuche, vor allem jene zur Substitution des Nebennierenausfalles beim Menschen, sind zumeist mit aus der ganzen Nebenniere gewonnenen Präparaten ausgeführt worden. Es kamen hierbei frische, rohe Nebennieren, getrocknetes Nebennierenpulver und Tabletten, sowie wässerige Extrakte der Nebennieren zur Anwendung. Die empirisch erprobte Nebennierenmedikation mit dem ganzen Organ muß auch gegenüber dem Verfahren, nur das aktive Prinzip, das Adrenalin, in Verwendung zu ziehen, solange noch als die bessere Methode betrachtet werden, als wir über die physiologische Wirkung der Rindensubstanz nicht näher unterrichtet sind.

Zur vorläufigen Orientierung dienen die folgenden experimentellen Erfahrungen: *Oliver* und *Schaefer* haben nach der subkutanen Injektion von wässerigen Nebennierenextrakten des Kalbes bei Hunden, Meerschweinchen und Katzen keine toxischen Wirkungen erhalten. Beim Meerschweinchen und Hunde waren nach größeren Extraktmengen vorübergehende Störungen der Pulsfrequenz und der Respiration, sowie ein Abfall der Körpertem-

peratur zu sehen. Bei Kaninchen führte die subkutane Injektion größerer Dosen nach Stunden, zuweilen aber auch erst nach einigen Tagen unter Sinken der Körpertemperatur zum Tode. Bei Fröschen beobachteten sie zentrale Lähmungserscheinungen.

Nach *Cybulski (b)* ist die toxische Wirkung des Nebennierenextraktes bei Kaninchen nur bei der intravenösen Injektion zu beobachten; sie erstreckt sich auf zentrale Nervenapparate.

Nach *Gluzinski (a)* rufen wässerige Glyzerinextrakte der Nebennieren von Rindern, Kälbern, Schweinen, Hunden und Kaninchen bei normalen Tieren eine hochgradige Intoxikation hervor. Intravenöse Injektion verursacht Lähmung und Gefühllosigkeit in den hinteren, Konvulsionen in den vorderen Extremitäten, Beschleunigung der Respiration und Pupillenerweiterung, und die Tiere sterben an Dyspnoe und allgemeiner Lähmung. Die subkutane Injektion wirkt weniger giftig. Die Tiere werden krank, bekommen subnormale Temperatur, doch können sie sich nach nicht zu großen Dosen wieder erholen.

Dubois (a, b) fand Extrakte aus Rattennebennieren sehr giftig. Schon in kleinen Dosen injiziert, verursachen sie hochgradige Mattigkeit, Paresen und unter paralytischen Symptomen häufig den Tod. Die Toxizität der Extrakte ist variabel und wird nach Fütterung mit verdorbener Nahrung oder nach experimenteller Infektion erhöht. Das Nebennierenextrakt der in Gefangenschaft lebenden Ratten ist weniger giftig, als solches von in Freiheit lebenden Tieren. Die Marksubstanz ist reicher an Giftsubstanz, als die Rinde. Die verschiedenen Versuchstiere vertragen individuell variable Mengen des Extraktes, und Muskelermüdung vor der Injektion macht die Tiere empfänglicher für die toxische Wirkung. Nach *Dubois* enthält das Nebennierenextrakt wenigstens zwei Substanzen, eine, die in 90%igem Alkohol unlöslich ist und allgemeine Gefäßerweiterung hervorruft, und eine zweite in Alkohol lösliche, welche allgemeine Lähmungen, Abschwächung der Herztätigkeit erzeugt und durch Asphyxie den Tod herbeiführt.

Gourfein (c) konnte durch Behandlung der wässerigen Glyzerinextrakte der Nebennieren von Rindern, Schafen und Kälbern mit starkem Alkohol einen in Alkohol unlöslichen Niederschlag erhalten, welcher dann im Wasser aufgelöst, weniger giftig war. Die im Alkohol gelöst gebliebenen, hitzebeständigen Substanzen haben bei Fröschen und Säugetieren zunehmende Respirationsbeschwerden, Schwächung der Herzschläge, aber keine Lähmung hervorgerufen. Bei der Sektion konnte eine starke Lungenkongestion konstatiert werden.

Nach *Wybauw* sind die Extrakte aus den Nebennieren von Meerschweinchen weniger giftig, als die Nebennierenextrakte anderer Tiere.

Ausführliche Untersuchungen liegen von *S. Vincent (f, g)* vor. Die von ihm verwendeten Extrakte wurden zumeist aus Nebennieren von Schafen, aber auch von Ochsen, Hunden, von Katzen und von Meerschweinchen durch Extraktion mittels Kochsalzlösung mit und ohne Kochen gewonnen.

Er fand, daß diese Extrakte in hinreichend großen Dosen (von 0·5—0·6 *g* der frischen Nebenniere entsprechend) nach subkutaner Injektion bei allen Versuchstieren (Fröschen und Kröten, Ratten und Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen) mehr oder minder deutliche Muskelschwäche, zuweilen Paresen und schließlich Lähmungen der Extremitäten, Beschleunigung und Abflachung, später Vertiefung und Verlangsamung der Respiration, mitunter dyspnoische Krämpfe erzeugen und unter Temperaturabfall den Tod herbeiführen. Beim Meerschweinchen und bei Ratten sind Blutungen aus Mund und Nase, sowie Hämaturie nicht selten zu sehen. Nach Injektionen kleinerer Extraktmengen soll eine partielle Immunität für einige Wochen eintreten. Bei Hunden ist Durst das erste auffällige Symptom. Nach reichlichem Wassertrinken erfolgt vermehrte Harnabsonderung. Nach einem kurzen Stadium von Aufregung mit gesteigerter Muskeltätigkeit und Zittern folgen dann auch bei Hunden Paresen und schließlich Lähmungen. Bei Katzen ist vorwiegend die Respirationsbeschleunigung deutlich, hingegen die Lähmung weniger ausgesprochen. Späte, nach Stunden oder Tagen eintretende Wirkungen konnten niemals beobachtet werden. Bei hinreichend großen Dosen traten die Symptome stets innerhalb weniger Minuten ein. Nach *Vincent* sind die Erscheinungen zentral ausgelöst und beruhen auf der Wirksamkeit des Markes, während die Rinde keine giftigen Substanzen enthält.

Vincent (e, o) prüfte auch die Wirkung der Extrakte des Interrenalgewebes und Adrenalgewebes der Fische gesondert und fand, daß die ausschließlich aus Interrenalgewebe bestehenden *Stannius*schen Körperchen von Gadus morrhua und die Interrenalkörper von Selachiern keine Wirkung bei Mäusen entfalten, während Extrakte der Suprarenalkörper von Scyllium canicula und Raja clavata Mäusen subkutan injiziert, Respirationsbeschleunigung, Temperaturabfall und spätestens nach 5 Minuten den Tod unter Krämpfen herbeiführen. Der Toxizität der Extrakte der Suprarenalkörper von Selachiern für Hunde und Kaninchen konnten *Biedl* und *Wiesel* bei intravenöser Injektion nachweisen.

Mit dem Nachweise, daß wässerige Extrakte aus der Nebenniere bei intravenöser Einverleibung eigenartige und gut charakterisierte physiologische Wirkungen im Organismus entfalten, begann eine neue Ära der Nebennierenforschung. *Oliver* und *Schaefer* berichteten über diese Entdeckung am 10. März 1894 in der physiologischen Gesellschaft in London. *Cybulski* und *Szymonowicz* haben ein Jahr später, doch völlig unabhängig einen in den wesentlichen Punkten gleichen Bericht über die Wirkung der Extrakte veröffentlicht. Es folgte nunmehr eine kaum übersehbare Reihe von Untersuchungen, in welchen einerseits die physiologische und pharmakodynamische Wirkungsweise der Nebennierenextrakte bis in die kleinsten Details erhoben und andererseits auf der so gewonnenen Grundlage die Chemie der Nebennieren einer neuerlichen Durcharbeitung unterzogen wurde.

Chemie der spezifisch wirksamen Substanz der Nebenniere.

Schon im Jahre 1856 stellte *Vulpian (a, b)* fest, daß die Nebennieren eine Substanz enthalten, welche durch auffallende Farbenreaktionen ausgezeichnet ist. Sie gibt mit Eisenchlorid Grünfärbung, mit Alkalien an der Luft, sowie mit oxydierenden Agentien (Jod-, Chlorwasser) eine rosa- bis karminrote Färbung. *Virchow (b),* der die Angaben *Vulpian*s vollkommen bestätigte, konnte (1857) nachweisen, daß die charakteristische Farbenreaktion an die Marksubstanz gebunden und auch an mikroskopischen Schnitten wahrnehmbar ist. Nach *Virchow* ist die farbengebende, chromogene und die eisengrünende Substanz identisch und nicht an die morphotischen Elemente, sondern an den Saft, die Interzellularsubstanz, gebunden. Im Jahre 1885 wies *Kruckenberg* auf die wichtige Tatsache hin, daß dieses Nebennierenchromogen in gewissen Eigenschaften mit dem Brenzkatechin übereinstimme und *H. Brunner* hielt (1892) beide Substanzen geradezu für identisch.

Im Anschlusse an *Oliver* und *Schaefer,* welche die eigenartige hämodynamische Wirkung der Nebennierenextrakte der Marksubstanz zuschrieben, konnte *Moore (a)* die Identität der blutdrucksteigernden Substanz mit dem Chromogen, zugleich aber die gänzlich verschiedene pharmakologische Wirkung gegenüber dem Brenzkatechin nachweisen. *S. Fränkel (a, c)* sprach zuerst (1896) die Vermutung aus, daß die blutdrucksteigernde Substanz ein stickstoffhaltiges Derivat der Orthodioxybenzolreihe sei. Durch die Untersuchungen *v. Fürth*s und *Abel*s sind die wichtigsten Vorarbeiten für die Isolierung und Reindarstellung des wirksamen Prinzipes der Nebennieren geliefert worden, so daß es dann *Jokischi Takamine* im Jahre 1901 gelungen ist, diese Substanz in kristallinischer Form darzustellen. Er nannte sie **Adrenalin.** Fast gleichzeitig und unabhängig von ihm gewann auch *Aldrich (a)* denselben Körper in gut ausgebildeten Kristallen aus der Nebenniere.

Die Darstellungsmethoden des Adrenalins aus der Nebenniere beruhen darauf, daß aus dem Nebennierenextrakte durch Alkohol oder Bleiazetat die unwirksamen Nebensubstanzen entfernt werden, worauf sich dann auf Zusatz von konzentriertem Ammoniak das Adrenalin in mikrokristallinischen Körnchen abscheidet. Diese werden durch wiederholtes Lösen mit Säure und Fällen mit Ammoniak weiter gereinigt und bilden aus prismatischen Nadeln und rhombischen Blättchen zusammengesetzte Kristalldrusen. Das so gewonnene Adrenalin, die freie Base hat einen Schmelzpunkt von 263°, löst sich schwer in kaltem, etwas reichlicher in heißem Wasser. Es löst sich leicht in verdünnten Säuren unter Bildung von Salzen und reagiert schwach alkalisch auf Lackmuspapier. In Alkohol ist es schwer löslich, unlöslich in Chloroform, Amylalkohol, Schwefelkohlenstoff, Äther, Azeton und Petroleumäther. In kaustischen Alkalien ist das Adrenalin entsprechend seiner Phenolnatur löslich, nicht aber in Alkalikarbonaten und Ammoniak. Es wird durch Kaliumquecksilberjodid, Pikrinsäure, Gerbsäure, Phosphormolybdän- und Phosphorwolframsäure und Quecksilberchlorid nicht gefällt

und reduziert *Fehling*sche Lösung und ammoniakalische Silberlösung. Die wässerige Lösung färbt sich an der Luft rot und wird später braun; auf Zusatz von Eisenchlorid entsteht die charakteristische Grünfärbung. Jod, Salpetersäure, Kaliumbichromat, Ferricyankalium und Goldchlorid geben Rotfärbung. [1])

Durch weitere Untersuchungen (Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmungen) von *Aldrich, Bertrand, Abderhalden* und *Berger, Jowett, Friedmann, v. Fürth, Pauly, Stolz* ist dann die nähere chemische Charakterisierung des Adrenalins (Epinephrin nach *Abel,* Suprarenin nach *v. Fürth*) gegeben worden. Die Substanz hat die empirische Formel $C_9 H_{13} NO_3$. Ihre Konstitution findet in der folgenden Formel Ausdruck:

$$(OH)_2 C_6 H_3 - C \begin{matrix} H \\ OH \end{matrix} \\ | \\ CH_2 NH . CH_3$$

Das Adrenalin enthält einen Benzolkern, welcher in der 2, 5, 6-Stellung substituiert ist. In seinem Molekül sind drei Hydroxylgruppen vorhanden, wovon zwei sich in 5, 6-Stellung am Benzolkern befinden. Das Molekül enthält eine Methylimidgruppe.

Stolz (b) gelang es eine Substanz auf synthetischem Wege zu gewinnen, welche genau dieselben pharmakologischen Eigenschaften zeigte wie das natürliche Adrenalin.

Wenn man Chlor-Azeto-Brenzkatechin, das durch Einwirkung von Chlor-Azetylchlorid auf Brenzkatechin gewonnen wird, mit Ammoniak oder primären aliphatischen Aminen behandelt, erhält man das Amino-, Methylamino- und Äthylaminobrenzkatechin nach folgender Gleichung:

$$C_6 H_3 . (OH)_2 . CO . CH_2 \boxed{Cl + H} . NH_2 = C_6 H_3 (OH)_2 . CO . CH_2 OH_2$$
Aminoazetobrenzkatechin

$$\boxed{+ H} . NH . CH_2 = C_6 . H_3 . (OH)_2 . CO . CH_2 NH . CH$$
Methylaminoazetobrenzkatechin

$$\boxed{+ H} . NH . C_2 H_5 = C_6 H_3 (OH)_2 . CO . CH_2 NH . C_2 H_5$$
Äthylaminoazetobrenzkatechin

Diese Körper ergaben nach den Untersuchungen von *O. Löwi* und *Meyer* eine völlige Übereinstimmung in der Art der Wirkung mit jener des Adrenalins, doch war die Wirkungsstärke eine erheblich geringere. Bei der Reduktion dieser Ketonbasen (Adrenalone) erhielt *Stolz* durch Einlagerung von 2 Wasserstoffatomen die entsprechenden sekundären Alkohole, nämlich Amino-Äthanol-, Methylamino-Äthanol- und Äthyl-Amino-

[1]) Das unter dem Namen „Adrenalin Takamine" von der Firma Parke, Davis & Cie. in den Handel gebrachte Präparat ist ein an Salzsäure gebundenes Adrenalin in einer Kochsalz und Chloreton (Trichlorbutylalkohol $C_4 H_7 OCl_3$, ein Derivat des Chloroforms und Azetons) enthaltenden Lösung (1 : 1000). Die unter den verschiedensten Fabriksbezeichnungen im Handel vorkommenden Nebennierenpräparate sind nach dem variablen Adrenalingehalt ungleichmäßig in der Wirkung und wenig haltbar *(W. H. Schultz).*

äthanol-Brenzkatechin. Diese Alkoholbasen sind in ihrer Wirkung nicht nur qualitativ mit dem Adrenalin identisch, sondern nähern sich demselben auch quantitativ. Das **Methylamino-Äthanolbrenzkatechin** oder Orthodioxyphenyläthanolmethylamin ist mit dem aus den Nebennieren gewonnenen Adrenalin chemisch identisch.[1])

Dieses synthetische Adrenalin unterscheidet sich von den natürlichen nur dadurch, daß es optisch inaktiv ist, während das natürliche Präparat den polarisierten Lichtstrahl nach links dreht. Als spezifisches Drehungsvermögen des natürlichen Adrenalins fanden *Abderhalden* und *Guggenheim* $[\alpha]_D^{20^0} = 50{\cdot}72^0$. Das synthetische razemische Suprarenin besteht aus gleichen Teilen d- und l-Suprarenin und wurde von *Flächer* mit Hilfe der d-Weinsäure in seine beiden Komponenten gespalten. Das spezifische Drehungsvermögen des synthetischen l-Suprarenins ist nach *Abderhalden* und *Guggenheim* $[\alpha]_D^{20^0} = 50{\cdot}40^0$, dasjenige des d-Suprarenins $[\alpha]_D^{20^0} = +50{\cdot}49^0$.

Das **synthetische l-Suprarenin** ist sowohl in physikalischer, als auch in chemischer Richtung vollkommen identisch mit dem aus den Nebennieren gewonnenen natürlichen Adrenalin. Wie aus den Untersuchungen von *Cushny, Abderhalden* und seiner Mitarbeiter hervorgeht, zeigt diese Substanz auch in physiologischer Hinsicht qualitativ und quantitativ dieselbe Wirksamkeit wie das Adrenalin.

Das d-Suprarenin bietet in physiologischer Wirkung nach jeder Richtung hin eine stark verkleinerte Kopie des linksdrehenden dar, während der razemische Körper entsprechend seiner Zusammensetzung aus d- und l-Suprarenin eine Mittelstellung einnimmt.

Hier wäre zunächst die Frage zu erörtern, aus welchen Substanzen das Adrenalin im Organismus gebildet wird. Die Annahme, daß Abfallsprodukte des Muskelstoffwechsels in Adrenalin verwandelt werden *[Battelli (k, l), Boruttau (c)]*, war eine durch keinerlei Tatsachen gestützte Vermutung. Die Versuche von *Abelous, Soulié* und *Toujan (c)*, welche anscheinend in diesem Sinne sprechen und zugleich die Bildungsstätte des Adrenalins in die Nebennierenrinde verlegen, werden wir noch später näher besprechen.

Die chemischen Untersuchungen über den Vorgang der **Adrenalinbildung** sind noch äußerst spärlich. In bezug auf die Vorstufen des Adrenalins sprach *E. Friedmann* die Vermutung aus, daß Adrenalin von einem Oxyphenylserin oder Oxyphenylmethylserin abstammt, welche Substanzen möglicherweise in einigen Eiweißkörpern vorgebildet sein könnten. Nach *Halle* und *Fränkel* kämen das Tyrosin und Phenylalanin als mögliche Ausgangssubstanzen in Betracht. Die Umwandlung von Tyrosin in

---

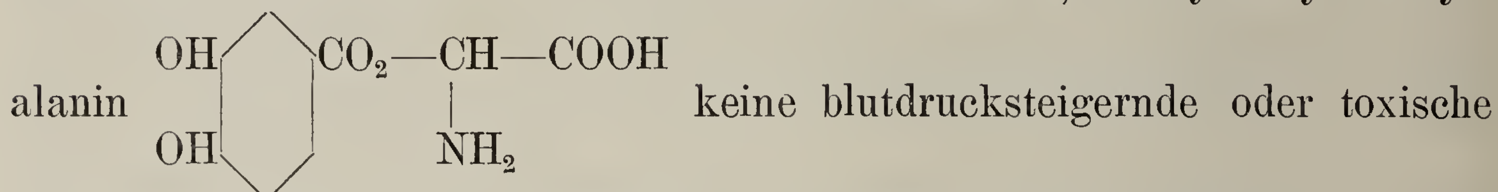
[1]) Die Höchster Farbwerke haben zunächst eine Lösung 1 : 1000 des salzsauren Salzes dieser Verbindung unter der Bezeichnung: Suprareninum hydrochloricum syntheticum in den Handel gebracht. Neuestens wird unter demselben Namen nur das synthetische l-Suprarenin geliefert.

Adrenalin müßte man sich als eine Kombination von vier chemischen Prozessen (Oxydation, Kohlensäure-Abspaltung, Methylierung am Stickstoff und nochmalige Oxydation der Seitenkette in der β-Stellung) denken, wobei als Zwischenstufe Para-Oxyphenyläthylamin entstehen würde. Diese Annahme wird durch Versuche gestützt, in welchen nach Zusatz von Tyrosin zu einer Emulsion von frischen Ochsen- oder Schweinenebennieren nach 6 Tage langem Stehen im Brutofen eine Vermehrung der Adrenalinmenge von 14—33% nachgewiesen werden konnte.

Ewins und *Laidlaw (a)*, welche neuestens die Versuche von *Halle* nachgeprüft haben, bestreiten zunächst die Richtigkeit der Bestimmung der Adrenalinmenge mittels Ammoniakfällung, wie sie von *Halle* ausgeführt wurde, und bestimmen den Adrenalingehalt mit Hilfe der physiologischen Methode der Blutdrucksteigerung. Aus ihren eigenen Versuchen kommen sie zu dem Schlusse, daß bisher kein Beweis dafür vorliegt, daß das Adrenalin aus dem Tyrosin oder näher aus dem Para-Hydroxy-Phenylaethylamin oder dem Dihydroxy-Phenylaethylmethylamin durch Fermentwirkung entsteht.

Nach den Versuchen von *C. Funk* hat das 3, 4-Dihydroxy-Phenyl-

alanin



keine blutdrucksteigernde oder toxische Wirkung im Sinne des Adrenalins, und weder Nebennierenbrei noch eine Mischung von Nebennieren- und Leberbrei sind imstande, daraus Adrenalin zu bilden.

Von besonderem Interesse ist die Frage, **welchen Molekül-Gruppierungen** das Adrenalin seine eigenartige gefäßverengernde und blutdrucksteigernde Wirkung verdankt. Aus neuester Zeit liegen einige äußerst exakte Arbeiten vor, welche diese Frage bis zu einem gewissen Punkte zu beantworten gestatten.

Nachdem das Brenzkatechin und andere Körper, welche den Brenzkatechinkern enthalten, bei der intravenösen Einverleibung den Blutdruck erhöhen, während das Methylaminoketon, also die Seitenkette des Adrenalinmoleküls für sich nicht die gleiche Wirkung entfaltet, betonte *Dakin (b, c)*, daß der Brenzkatechinkern wesentlich ist für die Adrenalinwirkung. *Harold, Nierenstein* und *Roaf* prüften die Bedeutung der verschiedenen Radikale des Adrenalins und ihrer Stellung einerseits mittels Durchströmung der überlebenden Froschgefäße und andererseits in Blutdruckversuchen an dekapitierten Katzen. Sie konnten feststellen, daß von den in Betracht kommenden Substanzen ohne Aminogruppen nur die Benzoësäure und die m-Oxybenzoësäure, sowie das Brenzkatechin eine blutdrucksteigernde Wirkung aufweisen. Es scheint demnach, daß 2 freie Hydroxylgruppen im Benzolkern von ausschlaggebender Bedeutung sind. Da ferner von den drei isomeren Dioxybenzolen: Brenzkatechin, Resorzin, Hydrochinon nur das erstere aktiv ist, scheint die Wirksamkeit von der Orthostellung der

Hydroxyle abhängig zu sein. Ihrer Auffassung nach ist die Wirksamkeit des Adrenalins hauptsächlich bedingt durch die Gegenwart einer (eventuell substituierten) Aminogruppe, welche durch eine andere Gruppe mit einem Benzolring zusammenhängt. Zwei in Orthostellung befindliche Hydroxylgruppen verstärken die Wirksamkeit und eine weitere Erhöhung des Effektes tritt ein, wenn zu dem Benzolring und der Aminogruppe noch ein sekundärer Alkohol zugeschaltet ist. In diesem letzteren Falle ist die linksdrehende Modifikation am wirksamsten.

Barger und *Dale (e)* haben in sehr eingehenden Untersuchungen die Wirkung der Amine und den Zusammenhang zwischen Wirkung und Konstitution derselben geprüft. Sie gehen von der später noch zu erörternden elektiven Wirkung des Adrenalins auf das sympathische Nervensystem aus und bezeichnen die dem Adrenalin analoge Wirkungsweise als sympathomimethische. Als Kennzeichen einer solchen Wirkung sehen sie insbesondere die Blutdrucksteigerung durch Vasokonstriktion, ferner die Tonusherabsetzung des nichtgraviden isolierten Katzenuterus an; doch haben sie auch andere Symptome, wie die Wirkung auf die Pupille, auf die Speichel- und Tränensekretion zum Vergleiche herangezogen. Nach ihrer Feststellung sind die aliphatischen Amine, und zwar sowohl die primären, als auch die sekundären Amine sympathomimethische Substanzen; die quaternären Ammoniumbasen zeigen eine Wirkung, die von der des Adrenalins abweicht und sich jener des Nikotins nähert. Die aromatischen Amine ohne Phenolhydroxyl oder mit einem oder zwei Phenolhydroxylen wirken in der gleichen Weise. Die Annäherung an die Adrenalinstruktur ist von einer Steigerung der sympathomimethischen Wirksamkeit begleitet. Für die primären und sekundären Amine erweist sich als günstigste Konstitution der Benzolring mit einer Seitenkette von 2 Kohlenstoffatomen, wobei die Aminogruppe und der Benzolring an je einem verschiedenen Kohlenstoffatom dieser Seitenkette befestigt sind: ⬡—C—C—NH_2. Nach *Barger* und *Dale* wirkt das Brenzkatechin wohl stimulierend auf die glatte Muskulatur, doch ist es kein wesentlicher Bestandteil des Moleküls sympathomimethischer Substanzen, wenn auch die wirksamsten dieser Substanzen einen Brenzkatechinkern enthalten. Zwei Hydroxylgruppen am Benzolring in der Stellung 3, 4 (in Beziehung zur Seitenkette) verstärken die Wirkung: (OH)(OH)⬡—C—C—NH_2. Wenn diese vorhanden sind, dann wird die Wirksamkeit durch ein Alkoholhydroxyl an einem Kohlenstoffatom der Seitenkette noch weiter gesteigert. *Barger* und *Dale* finden den Parallelismus zwischen der Wirkung der sympathischen Nerven und der Amine, insbesondere des Adrenalins, nicht vollkommen genug, um der von *Dixon* aufgestellten Hypothese, daß die Wirkung des sympathischen Nervensystems auf der Bildung von Adrenalin an den Nervenendigungen beruhe, beistimmen zu können.

Zum **chemischen Nachweise des Adrenalins** in Flüssigkeiten und Gewebssäften dienen in erster Reihe die erwähnten charakteristischen Farben- und Reduktionsreaktionen, die Grünfärbung mit Eisenchlorid, die bei Zusatz von Alkalien in Violett und Rot übergeht, und die Rosafärbung mit Jodwasser. Dieselben Reaktionen sind auch zur quantitativen Bestimmung auf kolorimetrischem Wege in Verwendung gezogen worden, die Eisenchloridreaktion von *Battelli (a)*, dieselbe mit Alkalizusatz von *v. Fürth,* die Jodreaktion von *Abelous, Soulié* und *Toujan (a).* Doch sind die Ergebnisse dieser Methoden keineswegs genügend sichere. Bei ihrer Ausführung müssen zunächst eine Reihe von Momenten berücksichtigt werden. Die Substanz muß in reinem Zustande, bei annähernd neutraler Reaktion vorhanden sein, denn die Anwesenheit freier Säuren und anderer Substanzen, insbesondere von Eiweißkörpern stört den Ausfall aller Farbenreaktionen. Die Eisenchloridreaktion kommt übrigens allen Orthodioxybenzolderivaten gemeinsam zu und ist für das Adrenalin nicht spezifisch.

Nach *Falta* und *Ivcović (b)* kann die Eisenchloridreaktion zum quantitativen Nachweise des Adrenalins im Harne (auch in anderen Se- und Exkreten, sowie im Blutserum) in der Weise verwendet werden, daß man die zu untersuchende Flüssigkeit nach Zusatz von 2—3 Tropfen einer ganz verdünnten Eisenchloridlösung mit Äther überschichtet und dann vorsichtig einige Tropfen Ammoniak zufließen läßt. An der Schichtgrenze tritt bei nicht zu dunklen Harnen bei einem Adrenalingehalt von 1 : 100.000, sicher aber von 1 : 50.000 ein deutlicher rotvioletter Ring auf. Durch vorheriges Einengen des Harnes erlaubt diese Methode den Nachweis von Adrenalin in der Menge von 1 : 1 Million.

Bei der Jodrotfärbung wirkt der Umstand störend, daß in den an der Luft und im Licht aufbewahrten Adrenalinlösungen schon an sich eine rote Färbung eintritt. Die von *Schur* angegebene Methode zum Nachweise des Adrenalins im Harne benützt die Rotfärbung auf Jodzusatz in der Weise, daß der untersuchten Flüssigkeit Jodtinktur im Überschuß zugesetzt wird. Das überschüssige Jod wird dann durch mehrfaches Ausschütteln mit Äther entfernt und dies solange fortgesetzt, als der Äther sich gelb färbt. Bei Anwesenheit von Adrenalin tritt Rosafärbung auf, die in reinen Adrenalinlösungen beständig ist, im Harn aber nach einiger Zeit verschwindet. Im Harn kann zugesetztes Adrenalin bis zu einer Verdünnung von 1 : 200.000, in physiologischer Kochsalzlösung bis zu 1 : 1,500.000 nachgewiesen werden. Auch reine Harne geben häufig diese Reaktion positiv, so daß *Schur* es für wahrscheinlich hält, daß schon der normale Harn Adrenalin enthält.

Eine Modifikation der Jodmethode unter Anwendung von Jodsäure ist von *L. Kraus* und unabhängig von ihm von *S. Fränkel* und *R. Allers* angegeben worden. Sie beruht darauf, daß Jodsäure, beziehungsweise Kaliumbijodat und verdünnte Phosphorsäure beim Anwärmen mit Adrenalinlösungen sich in der Weise umsetzt, daß eine prachtvolle, rosenrote Färbung, bei Verwendung äußerst verdünnter Lösungen eine eosinrote Färbung eintritt. Die rote Färbung schlägt beim Versetzen der Probe mit Ammoniak in Rostbraun

um. Die Reaktion kann man noch mit einer $n/_{5000}$-Adrenalinlösung erzielen, welche also 0·00365%ig ist, resp. 1 : 300.000 Adrenalin enthält. Sie ist nach *Fränkel* und *Allers* ausschließlich für das Adrenalin charakteristisch, denn keine von den Substanzen, welche mit Adrenalin verwechselt werden können, gibt eine ähnliche Rotfärbung. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um die Bildung einer Jodo- oder Jodosoverbindung des Adrenalins, welcher die charakteristische Färbung zukommt.

Bei einer Nachprüfung konnte *A. I. Ewins* die besondere Empfindlichkeit dieser Methode (1 : 1,000.000) bestätigen, bemerkt jedoch, daß nach seinen Versuchen auch bei dieser Reaktion freies Jod eine wichtige Rolle spielt.

Wie *G. Bayer (a)* gezeigt hat, können die Farbenreaktionen des Adrenalins mit Eisenchlorid und mit Chromaten, sowie die *Fränkel-Allers*sche Probe durch Zusatz von aromatischen Amidosulfonsäuren (α-Naphtylaminsulfonsäure, p-Amidobenzolsulfonsäure) in ihrer Empfindlichkeit gesteigert werden. Die durch Sulfanilsäure bedingte Modifikation der Eisenchlorid- und Chromreaktion dürfte für mikrochemische und histologische Zwecke von Wert sein. Die Jodreaktion des Adrenalins wird durch Alanin und durch Phenylalanin, vielleicht auch noch durch andere Eiweißabbauprodukte verstärkt.

Auf einer oxydativen Umsetzung beruhen auch andere, in der letzten Zeit angegebene Farbenreaktionen des Adrenalins.

Die von *G. Comessatti (c, d, e)* angegebene Methode basiert auf der zuerst von *Mühlmann* gemachten Beobachtung, daß sich Nebennierenextrakte bei Zusatz von Sublimat rot färben. Man gibt zu der Adrenalin enthaltenden Flüssigkeit einige Tropfen einer 1—2‰igen Sublimatlösung und sieht schon nach 1—3 Minuten eine diffuse Rotfärbung, die mehrere Stunden andauert. *Comessatti* verwandte seine Methode auch zur quantitativen Bestimmung des in der Nebenniere enthaltenen Adrenalins. Seiner Ansicht nach beruht die Rotfärbung auf der Bildung von Oxyadrenalin *(Battelli)* und ist identisch mit der beim Stehen an der Luft nach längerer Zeit eintretenden Rötung von Adrenalinlösungen. Von verwandten Substanzen gibt das Brenzkatechin mit Sublimat eine grünliche Färbung, Salizylsäure und Resorzin liefern andere rote Nuancen. Die Reaktion von *Comessatti* soll noch bei solchen Verdünnungen positive Resultate geben, bei welchen die *Vulpian*sche Eisenchloridreaktion schon zweifelhaft ist (z. B. 1 Tropfen Adrenalin auf 20 destilliertes oder 90—100 cm^3 Leitungswasser). Empfindlichkeitsgrenze 1 : 400.000. Demgegenüber berichtete *K. Boas,* daß die Reaktion selbst in größeren Konzentrationen bei Zimmertemperatur nicht zustande kam und erst eintrat, wenn man die Probe zum Sieden erhitzte.

A. I. Ewins fand, daß, wenn bei der Sublimatreaktion destilliertes Wasser benützt wird, diese nicht eintritt und das Auftreten der roten Farbe an das Vorhandensein von Kalziumbikarbonat im Leitungswasser gebunden ist. Nach seinen Versuchen beruht die Reaktion von *Comessatti* ebenso, wie

die Reduktionsreaktionen des Adrenalins mit Silbernitrat, Platinchlorid, Kupfersulfat darauf, daß diese oxydierenden Agentien unter dem katalytischen Einfluß von Salzen nach dem Typus: starke Base; schwache Säure (z. B. Kalziumkarbonat, -azetat, -zitrat, -laktat) das Adrenalin oxydieren.

Eine andere chemische Methode zur Differenzierung des Adrenalins ist die von *Cevidalli (b)*. Wenn man den mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Nebennierenextrakt mit Salzsäure ansäuert, um die Eiweißkörper auszufällen, das Filtrat dann mit NH_3 alkalinisiert und einige Tropfen einer konzentrierten Lösung von Ferricyankalium hinzufügt, tritt eine rötliche Färbung ein, die erst nach mehreren Stunden in eine braunschwärzliche übergeht. Mit Hilfe dieser Methode haben *Cevidalli* und *Leoncini* Untersuchungen über den Adrenalingehalt der Nebennieren nach verschiedenen Todesarten beim Menschen angestellt und gefunden, daß diese „Docimasia surrenale" zur Entscheidung der gerichtlich-medizinischen Frage, ob der Tod eines Menschen plötzlich oder nach längerer Krankheitsdauer und Agonie eingetreten sei, geeignet ist. Während im letzteren Falle die Reaktion nur schwach ist, ist sie nach plötzlichem Tode sehr intensiv.

Die kolorimetrische Methode von *A. Zanfrognini (d, e)* beruht auf der Tatsache, daß bei Anwesenheit von Adrenalin die braunen Mangansuperoxyde in die farblosen niederen Oxyde übergehen, wobei sie der Lösung eine rote Färbung erteilen. Die Intensität dieser Farbe ist der Menge des in der Lösung enthaltenen Adrenalins proportional. Die Reaktion ist sehr empfindlich, da sie in Adrenalinlösungen von 1:1,000.000 sehr deutlich eintritt, sie hält sich stundenlang unverändert und ist von der Reaktion des Mediums, sowie von der Anwesenheit von Neutralsalzen unabhängig. Das Reagens (3 *g* übermangansaures Kali gelöst in 24 cm^3 destilliertem Wasser unter Zusatz von 8 cm^3 Milchsäure) wird tropfenweise der Adrenalin enthaltenden Flüssigkeit zugesetzt, wobei diese sofort entfärbt wird und eine deutliche Rosafärbung eintritt. Ein Überschuß des braunen Reagens stört die Bestimmung nicht, denn dieser wird auf Zusatz einer minimalen Menge von Wasserstoffsuperoxyd sofort ausgeschieden. Die kolorimetrische Bestimmung geschieht durch fortschreitende Verdünnung der zu prüfenden Flüssigkeit, bis eine Reaktion eintritt, die in bezug auf die Intensität der Farbe einer Vergleichslösung von 1:1,000.000 Adrenalin gleich ist.

Um die Menge des Adrenalins in der Nebenniere zu bestimmen, wird das zerkleinerte und mit Quarzsand zu einem Brei verriebene Organ mit der zehnfachen Menge 2%iger Essigsäurelösung za. 24 Stunden lang extrahiert, das Filtrat noch zweimal mit je 5 Teilen derselben Essigsäurelösung am Wasserbade bei 70° extrahiert und wieder filtriert. Die noch braungefärbten Filtrate werden mit Ammoniumsulfat entfärbt und zur Bestimmung verwendet. Nach *Zanfrognini* hält sich das Adrenalin in der menschlichen Nebenniere während der ersten Tage nach dem Tode unverändert.

Die von *Pancrazio* angegebene Methode des Adrenalinnachweises durch die Rosafärbung mit 1%iger Lösung von Natrium persulfuricum ($Na_2S_2O_8$) ist nach der Modifikation von *Ewins* besonders empfindlich (Empfindlichkeitsgrenze 1:5,000.000) und kann auch zum Nachweise des Adrenalins in Organextrakten verwendet werden. Man gibt zu der verdünnten Lösung des Adrenalins Kaliumpersulfat in der Menge, daß die Konzentration der letzteren ungefähr 0·1% beträgt, erwärmt dann die Flüssigkeit in kochendem Wasser kurze Zeit und bemerkt die durch die Oxydation des Adrenalins bedingte Rosafärbung. Ein Überschuß des Reagens stört die Reaktion nicht. Bei Organextrakten mit Adrenalingehalt stört auch die gelbe Färbung der Flüssigkeit nicht. Im allgemeinen besteht ein Parallelismus zwischen der Stärke der Färbung und der physiologischen Wirkungsintensität des Adrenalins. Nach *Borberg* gibt Natriumnitrit ($NaNO_2$) in 1% Lösung in essigsaurem Medium eine maximale Rotfärbung des Adrenalins. Diese Methode, welche bei eiweißhaltigen Flüssigkeiten wegen der Fällung des Eiweißes durch die Essigsäure mit Vorteil angewendet werden kann, hat eine Empfindlichkeitsgrenze von 1 : 300.000.

Für sämtliche Farbenreaktionen des Adrenalins konnte *Ewins* den Nachweis erbringen, daß alle dem Adrenalin nahestehenden Substanzen, namentlich die Ammoniakbasen, das Dihydroxyphenylaethylamin und die korrespondierenden Methyl- und Propylbasen, ferner das Aminoazetopyrogallol dieselben oder ähnliche Farbenreaktionen geben. Das Aminoazetobrenzkatechin, sowie die ihm korrespondierenden Methyl-, Aethyl- und Propylbasen zeigen diese Farbenreaktionen nicht.

Die zum Nachweise des Adrenalins verwendbaren biologischen Methoden werden wir später kennen lernen.

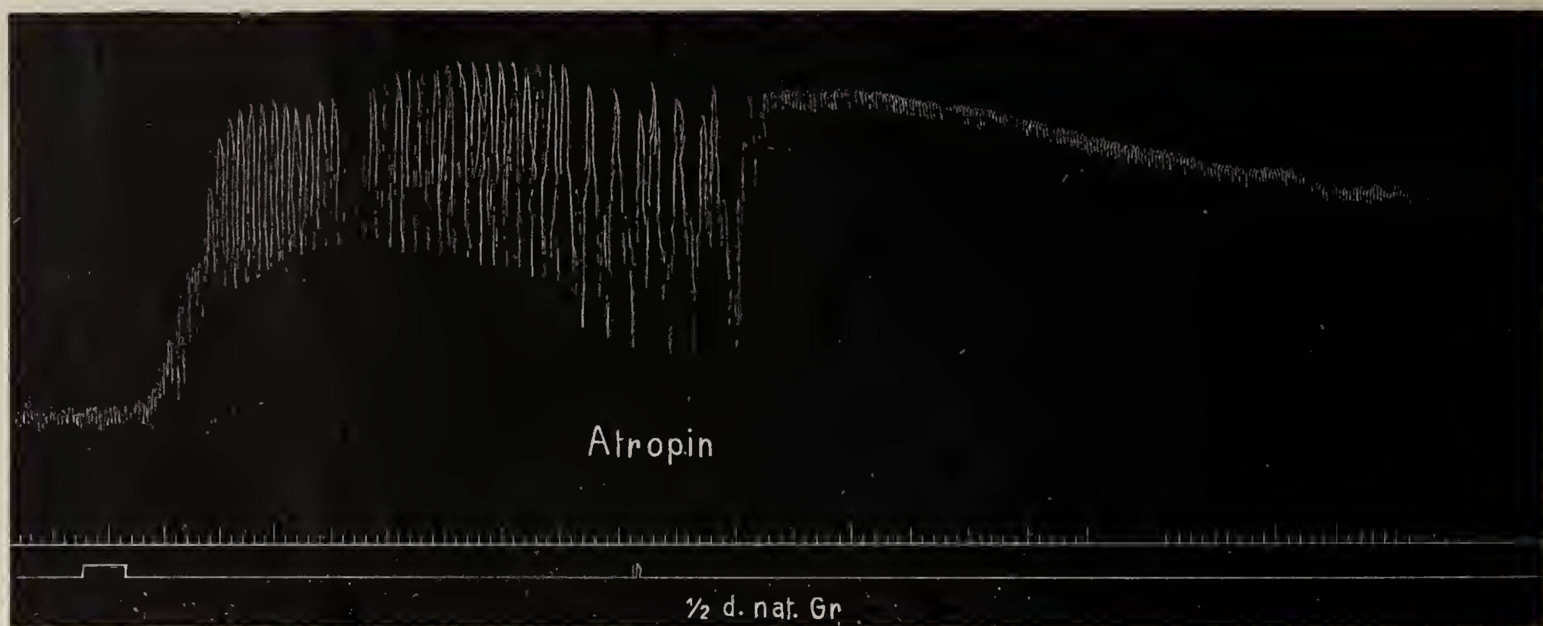
Physiologische Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße.

Von den physiologischen Wirkungen des Adrenalins ist die auf den Gefäßapparat ausgeübte am wichtigsten und besonders charakteristisch. Man kann sie am einfachsten zur Anschauung bringen, wenn man einem Tiere, dessen arterieller Blutdruck am Kymographion registriert wird, intravenös eine gewisse Menge Adrenalin (ungefähr $^1/_{20}$ *mg*) injiziert. Man beobachtet dann eine nahezu momentan einsetzende und rapid zu einer beträchtlichen Höhe führende **Steigerung des Blutdruckes**, die aber durch eine bald beginnende, hochgradige Pulsverlangsamung zum Teil verdeckt wird (Fig. 101). Die Blutdrucksteigerung dauert nur kurze Zeit, je nach der Dosis, 30 Sekunden bis 2—3 Minuten. Der Druck verharrt nur wenige Sekunden auf der Höhe. Auch die Pulsverlangsamung verschwindet sehr bald und es erfolgt ein allmählicher Druckabfall, so daß das Ausgangsniveau nach 2 bis spätestens 4 Minuten wieder erreicht ist. Weiterhin schließt sich nicht selten eine bei der Katze und beim Kaninchen besonders deutliche, allmählich eintretende und lange anhaltende Drucksenkung an.

Die Drucksteigerung ist viel mächtiger, wenn durch Ausschaltung der herzhemmenden Vagusfasern (durch Atropin oder mittels Durchschneidung der Vagi am Halse) die verdeckende Pulsverlangsamung verhindert wird (Fig. 102 und 102*a*). In diesen Fällen, bei gelähmten Vagis erreicht der Druck den doppelten, selbst dreifachen Wert des normalen. Man kann bei Hunden und auch bei Kaninchen Druckhöhen von 250—300 *mm* Hg beobachten, wie man sie durch keine andere Substanz sonst hervorrufen kann. Bei spontan atmenden Tieren verschwinden gewöhnlich während des Druckanstieges und auf der Druckhöhe die respiratorischen Blutdruckschwankungen und setzen erst bei dem allmählich eintretenden Absinken des Druckes wieder ein.

Die Drucksteigerung tritt bereits bei minimalen Dosen in Erscheinung. Die Größe der Drucksteigerung, die Dauer derselben sind bis zu einem

Fig. 101.



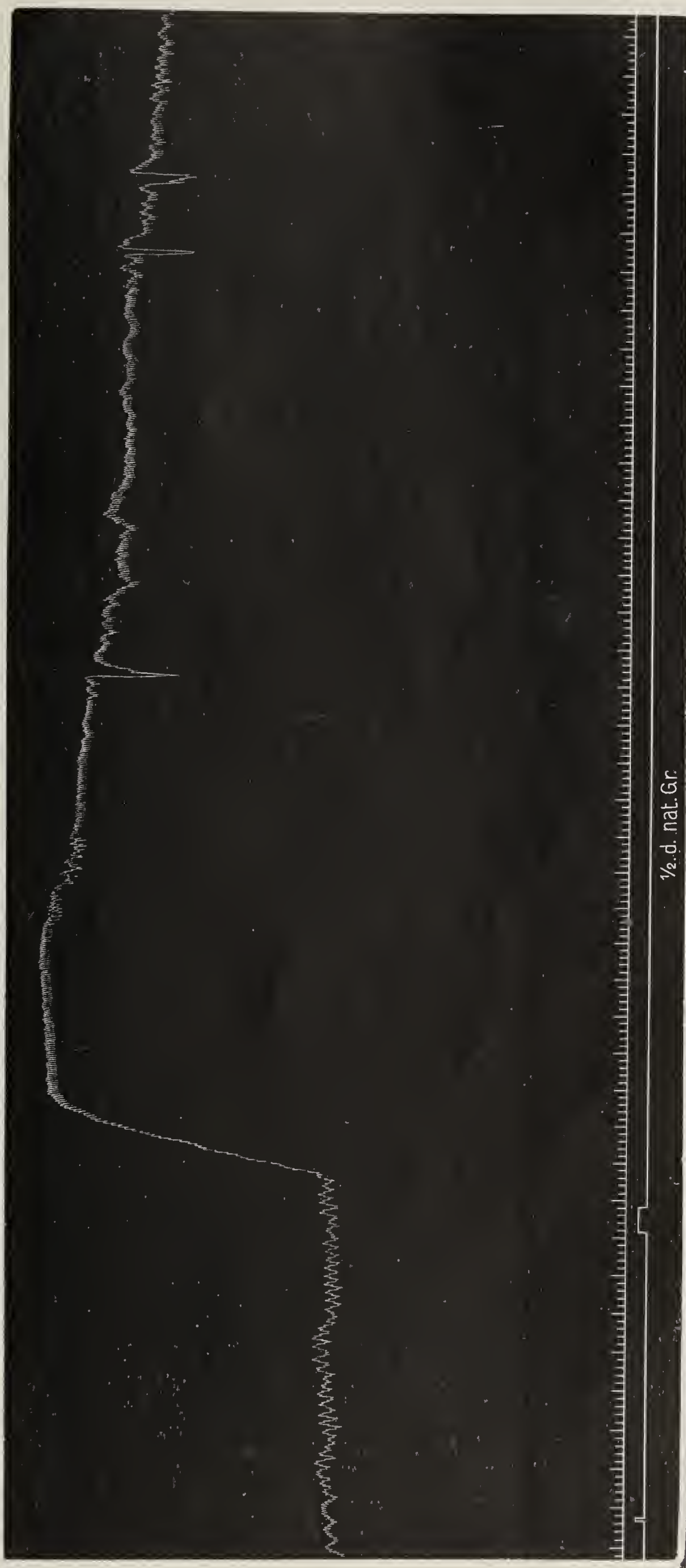
Blutdruckwirkung des Adrenalins (bei 1. Marke 0·1 *mg* intravenös) beim Hunde. Bei der 2. Marke 1 *mg* Atropin. Die untere Markenlinie bildet die Abszisse.

gewissen Grade der Menge der injizierten Substanz proportional (Fig. 103 und 103*a*). Bei Verwendung des natürlichen Adrenalins und des synthetischen Suprarenins erhält man bereits mit 0·0005 *mg*, sicher mit 0·002 *mg* pro Kilo Tier einen charakteristischen Druckanstieg von zirka 15 bis 25 *mm* Hg. Mit 0·005 *mg* kann die Drucksteigerung 50 *mm* Hg und mit 0·01 *mg* bereits 80 bis 100 *mm* Hg betragen. Mit Erhöhung der Dosis nimmt auch die Dauer der Drucksteigerung stetig zu. Die maximale Drucksteigerung wird gewöhnlich durch 0·1 *mg* Adrenalin erreicht, während eine weitere Erhöhung der Dosis auf das 2- bis 10fache oft nur toxische Effekte (plötzlichen Herzstillstand oder Flimmern, zuweilen Lungenödem) hervorruft.

Die Verwendung der Blutdruckmessung zur Wertbestimmung von adrenalinhaltigen Lösungen ist durch diese Verhältnisse einigermaßen behindert. Man wird durch den Tierversuch geringere Mengen als 0·001 *mg* in 1 cm^3 kaum mit Sicherheit nachweisen können. Sind in einer Lösung größere Mengen von Adrenalin vorhanden, dann werden entsprechende Verdünnungen noch eine approximative Schätzung ermöglichen.

Die drucksteigernde Wirkung des Adrenalins ist in erster Reihe durch eine Vasokonstriktion, durch die Verengerung der peripheren Gefäße bedingt. Man sieht diese Gefäßkontraktion deutlich an dem Erblassen der Gewebe. *Oliver* und *Schaefer* fanden bei der onkometrischen Registrierung der Organvolumina, daß die vom Nervus splanchnicus innervierten Baucheingeweide, wie Milz, Niere, Darm, eine beträchtliche Volumsabnahme erleiden, während das Volumen der Extremitäten durch das Einströmen des aus dem Splanchnicusgebiet verdrängten Blutes eine Zunahme erfährt (Fig. 104). Bei direkter Inspektion der Organe kann man am Darm, an der Niere und Milz, an der Conjunctiva ein deutliches Abblassen konstatieren.

Fig. 102.



Blutdruckwirkung des Adrenalins beim Hunde nach vorheriger Atropinisierung. 1. Marke 1 *mg* Atropin; 2. Marke 0·1 *mg* Adrenalin.

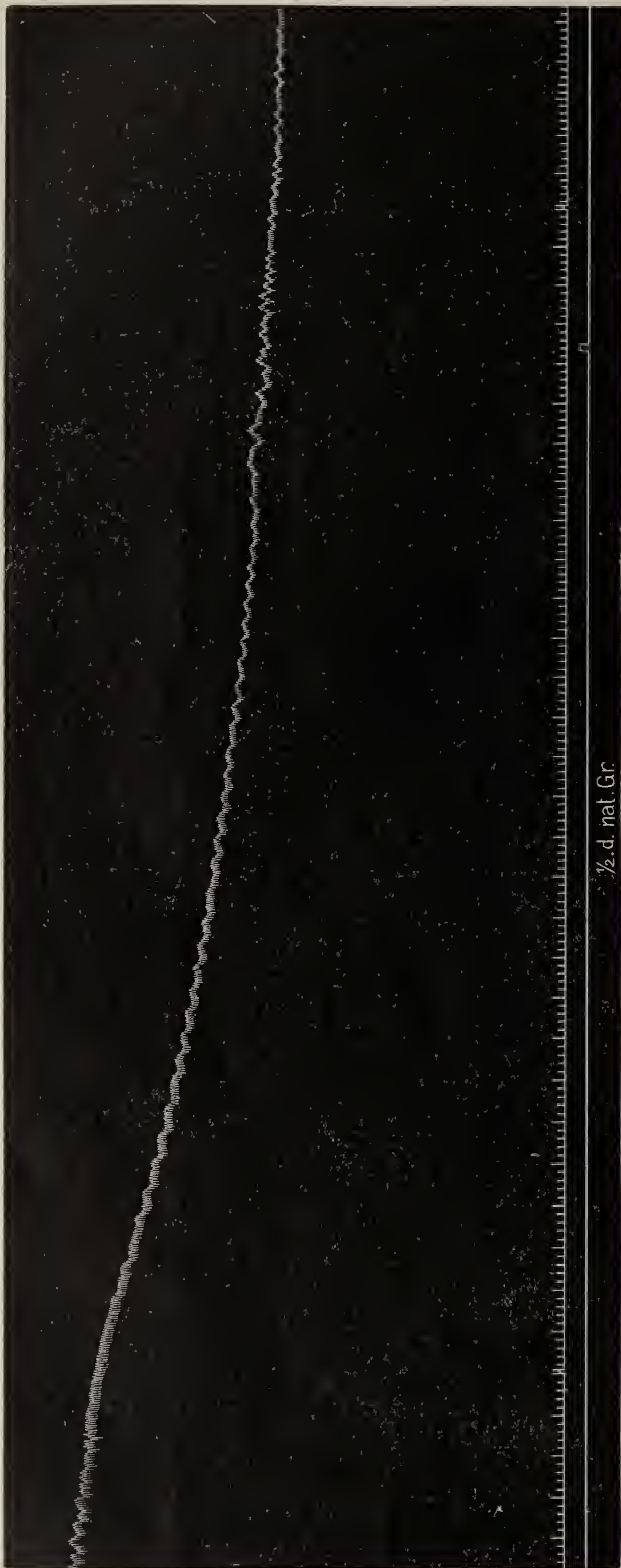


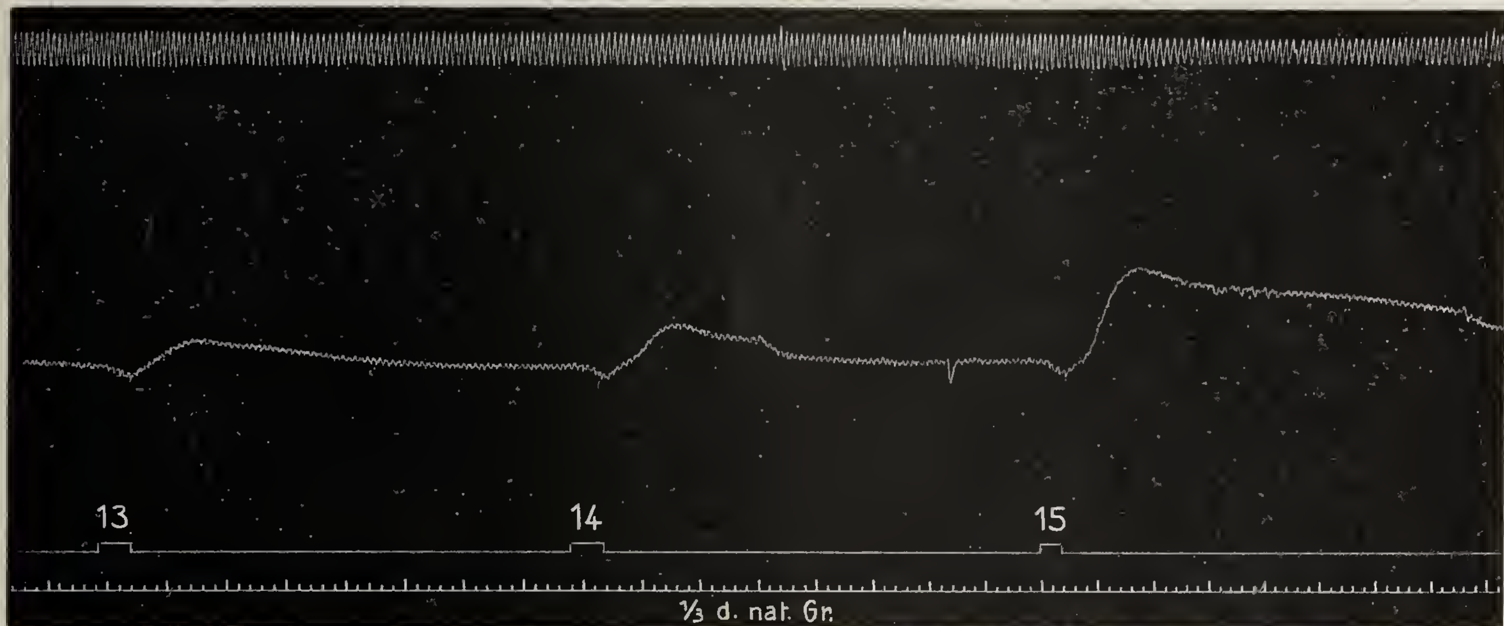
Fig. 102a.

Fortsetzung der Kurve Fig. 102 bis zur Erreichung des Ausgangsniveaus.

In bezug auf die Entstehung dieser peripheren Vasokonstriktion wurde von *Cybulski* und *Szymonowicz* angenommen, daß sie durch eine Erregung der zentralen vasomotorischen Apparate in der Medulla oblongata bedingt sei. Doch konnte gezeigt werden, daß das Nebennierenextrakt auch nach hoher Rückenmarksdurchschneidung und Zerstörung der Oblongata *(Oliver* und *Schaefer)* und selbst nach Zerstörung des ganzen Zentralnervensystems *[Biedl (b), Velich (a)]*, ebenso nach Durchschneidung beider Splanchnici *(Boruttau) (a)*, noch eine mächtige Drucksteigerung erzeugt. Durch kontinuierliches Einströmen einer verdünnten Nebennierenextraktlösung konnte ich bei Tieren mit vollkommen zerstörtem Zentralnervensystem den arteriellen Blutdruck stundenlang auf Höhen von 140—160 *mm* Hg erhalten. Auch nach Ausschaltung der zentralen nervösen Apparate durch tiefste Chloroform- oder Chloralnarkose kommt noch eine Drucksteigerung zustande *(Gottlieb) (c)*. Eine Mitbeteiligung der vasomotori-

schen Nervenzentren an dem Zustandekommen der Vasokonstriktion kann allerdings nicht in Abrede gestellt werden, wenn man die quantitativ stärkere Wirkung beim intakten Tiere (nach *Welecki* sind nach vollständiger Zerstörung des Zentralnervensystems 300mal größere Adrenalinmengen zur Erzielung einer eben merklichen Druckerhöhung erforderlich, als beim intakten Tiere)

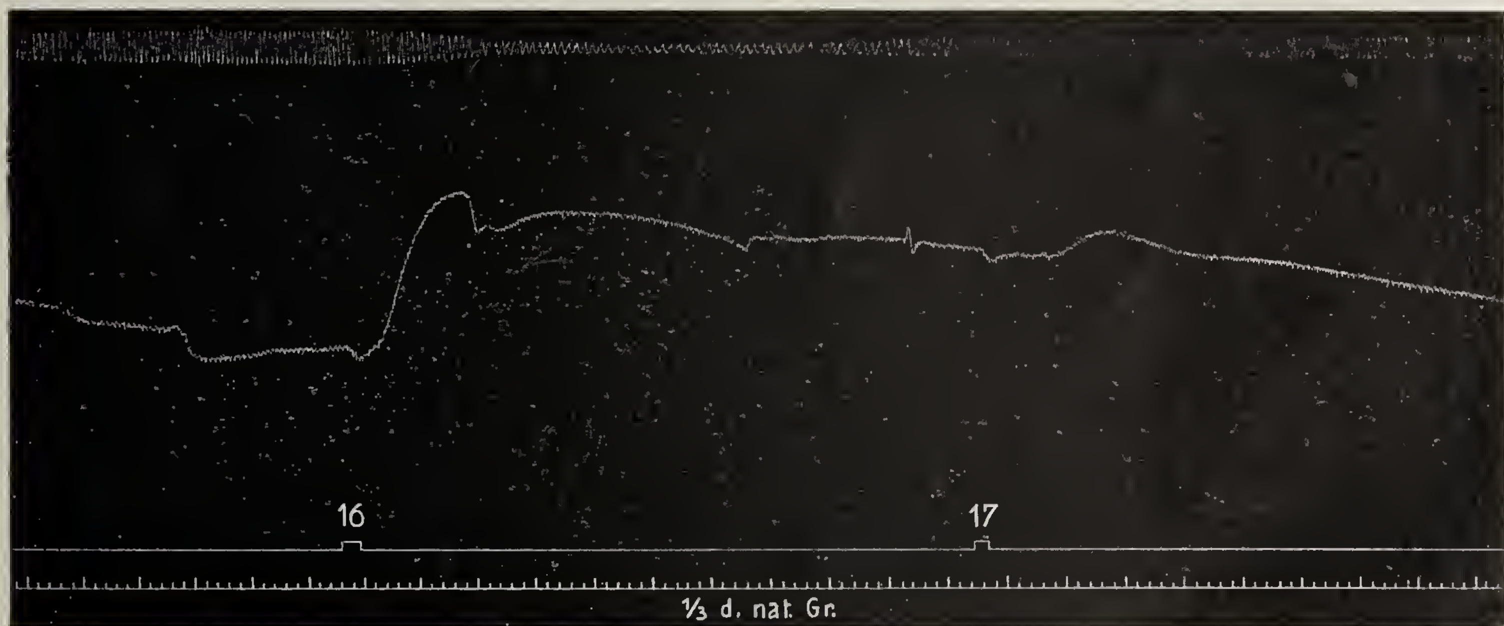
Fig. 103.



Blutdruckwirkung steigender Dosen von Adrenalin beim spontan atmenden Kaninchen. Obere Kurve registriert die Atmung. 13 : 0·0001 *mg*; 14 : 0·001 *mg*; 15 : 0·01 *mg* Adrenalin.

und weiters die nach direkter Einverleibung des Adrenalins in den Hirnkreislauf (Injektion in die Karotis hirnwärts, *Biedl* und *Reiner*) sofort ein-

Fig. 103 *a*.



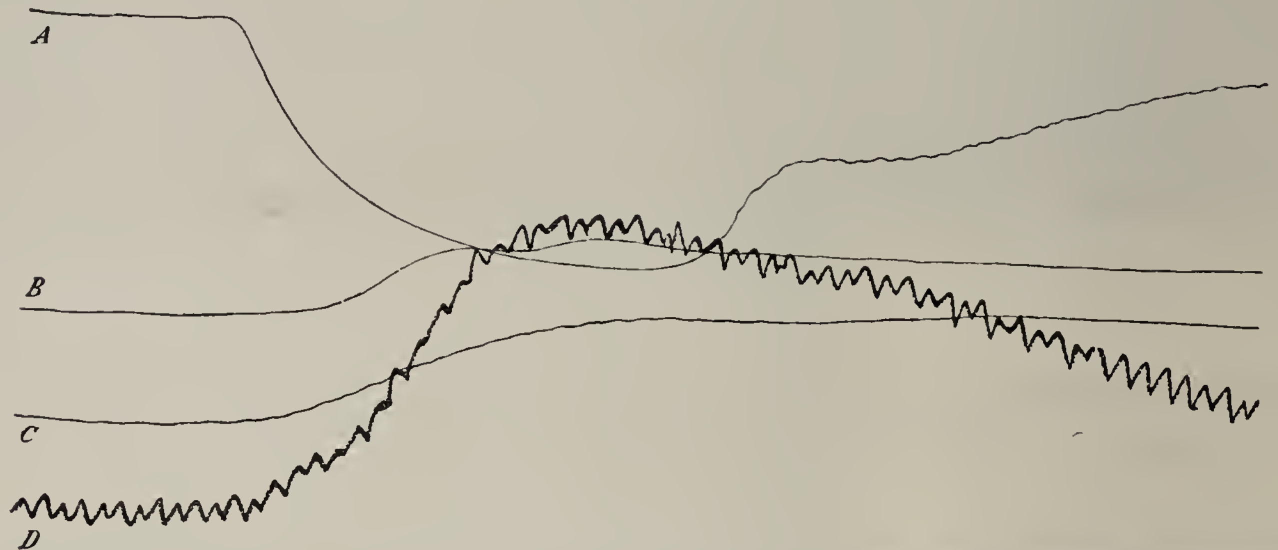
Fortsetzung der Kurve von Fig. 103. 16 : 0·1 *mg* Adrenalin; 17 : 1 cm^3 Kochsalzlösung.

setzende Drucksteigerung in Betracht zieht. Nur dürfte die Erregung des Gefäßzentrums keine direkte, sondern wahrscheinlich durch die dort eintretende Anämie sekundär bedingt sein.

Die Beteiligung der verschiedenen Gefäßgebiete an der Verengerung ist keine gleichmäßige. Bei Einverleibung des Adrenalins in den allgemeinen Kreislauf sind es in erster Reihe die vom Nervus splanchnicus

innervierten Gefäße, welche sich maximal verengern. Wie *Jonescu* gezeigt hat, ist die Verengerung der Nierengefäße allen anderen vorangehend und tritt bereits nach Dosen ein, welche den allgemeinen Blutdruck noch nicht erhöhen. Wenn nun durch eine Verengerung des Splanchnicusgebietes eine hochgradige Drucksteigerung ausgelöst wurde, dann werden sich in anderen Abschnitten des Gefäßsystems die Folgen des hohen Druckes durch passive Erweiterung um so mehr geltend machen, je weniger das betreffende Gefäßgebiet selbst durch die Substanz aktiv verengt wird. Solche an der Vasokonstriktion in relativ geringem Maße beteiligte Gefäßgebiete sind anscheinend die Gefäße der Extremitäten — die passive Volumsvergrößerung der Extremitäten wurde bereits erwähnt —, ferner die Gefäße des Gehirns und der Netzhaut, die Gefäße der Lungen und die Koronargefäße des Herzens.

Fig. 104.



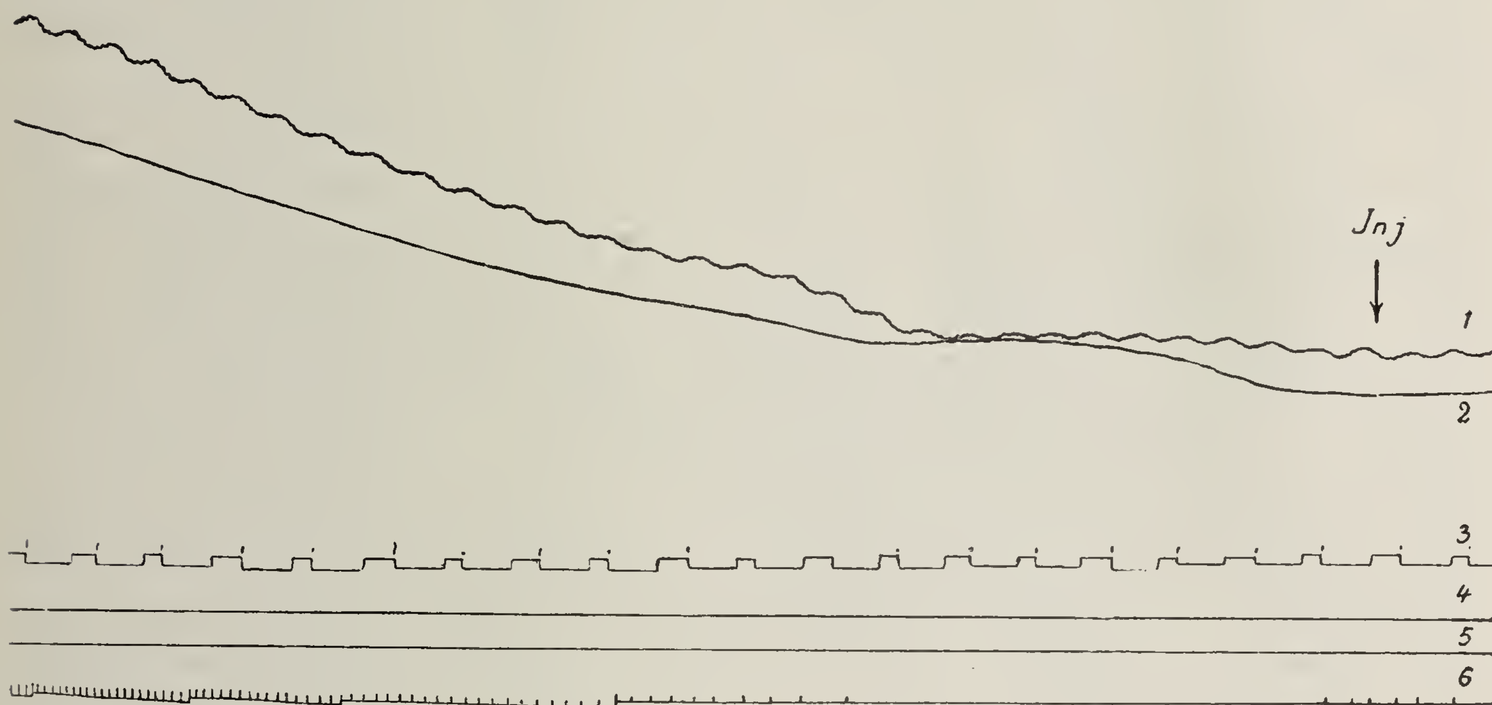
Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Blutdruck und das Volum der Organe. Nach *Oliver* und *Schaefer*.
A = Nierenvolum. *B* = rechtes Vorderbein. *C* = linkes Vorderbein. *D* = Karotisdruck.

In bezug auf die Gefäße des Gehirns zeigte *Spina (a),* daß diese durch die intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt stark erweitert werden, so daß bei eröffnetem Duralsack eine bis zum Hirnprolaps führende Hyperämie auftreten kann. Doch konnten *Biedl* und *Reiner* dartun, daß auch die Hirngefäße bei direkter Applikation der Substanz zur Kontraktion gebracht werden. Diese Hirnanämie wird aber, wenn sich die Drucksteigerung im allgemeinen Kreislauf eingestellt hat, durch den hohen allgemeinen Blutdruck überwunden (Fig. 105). Die Verengerung der Hirngefäße durch Adrenalin konnte dann *Protopopow* und neuerdings *Wiggers (a, b)* in der Weise demonstrieren, daß er das Hundehirn mit *Locke*scher Flüssigkeit, welcher Adrenalin zugesetzt war, durchströmte. Es ergab sich hiebei eine beträchtliche Abnahme der ausströmenden Flüssigkeitsmenge.

Die Beeinflussung des Lungenkreislaufes durch Nebennierenextrakt hat zuerst *Velich (a, d)* geprüft und gefunden, daß in der Pulmonalarterie wohl eine geringe Drucksteigerung eintritt, die aber durch die Rückstauung vom linken Vorhof bedingt sein kann. Die direkte Inspektion der Lungen zeigt, daß die an anderen Organen auftretende Blässe an den Lungen weder bei

intravenöser Injektion, noch nach direkter Aufträufelung des Extraktes zu sehen ist. Auch *Gerhardt (a)* fand eine geringe Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis, doch führte er diese darauf zurück, daß durch die Verengerung der Gefäße im großen Kreislauf dem rechten Herzen mehr Blut zugeführt wird. Nach *Gerhardt* sind die Lungengefäße durch das Nebennierenextrakt nicht ansprechbar. Auch *Brodie* und *Dixon* konnten die Vasokonstriktion in den Lungengefäßen nach Adrenalin nicht nachweisen und schließen daraus auf ein Fehlen der vasomotorischen Innervation dieser Gefäße. *Plumier,* sowie neuerdings *Wiggers (e)* konstatierten an der künstlich durchströmten Lunge eine beträchtliche Abnahme der Durchflußmenge bei Verwendung adrenalinhaltiger Spülflüssigkeit. *Plumier*

Fig. 105.



Wirkung des Nebennierenextraktes auf die Hirngefäße nach doppelseitiger Vagotomie. Nach *Biedl* und *Reiner*.

Von rechts nach links zu lesen. *1.* Karotisdruck. *5.* Zugehörige Abszisse. *2.* Druck im Circulus arteriosus Willisii. *4.* Zugehörige Abszisse. *6.* Registrierung der Tropfen aus der Hirnvene. *3.* Zeit. Beim Pfeil Injektion von Nebennierenextrakt in die Karotis hirnwärts. Sie bewirkt einen primären Anstieg des Circulusdruckes mit völligem Sistieren der Tropfen aus der Hirnvene; weiterhin Anstieg des Circulus- und Karotisdruckes mit zunehmender Vermehrung der Tropfenfolge.

fand beim lebenden Tiere nach großen Dosen Adrenalin eine durch Anstieg des Pulmonalisdruckes bei gleichzeitigem Sinken des Vorhofdruckes deutlich nachweisbare Vasokonstriktion in den Lungengefäßen. *Petitjean* gelangt bei den Lungengefäßen zu demselben Resultate, wie *Biedl* und *Reiner* in bezug auf die Hirngefäße. Nach seiner Anschauung werden die Lungengefäße durch das Adrenalin wohl zur Kontraktion gebracht, doch wird die Vasokonstriktion sehr bald durch eine passive Dilatation überwunden.

Die Koronargefäße des Herzens nehmen dem Adrenalin gegenüber insofern eine Ausnahmsstellung ein, als hier eine Verengerung nicht nachweisbar ist. Wir werden weiterhin hören, daß sich auch ausgeschnittene Streifen aus den Koronargefäßen dem Adrenalin gegenüber different von

den übrigen Gefäßen verhalten und auch die Ursache dieser auffallenden Erscheinung kennen lernen. Dort wird auch noch näher zu erörtern sein, von welchem Faktor die Lokalisation der Gefäßwirkung des Adrenalins abhängig ist.

Hier wäre zu bemerken, daß das Adrenalin selbst in Gefäßgebieten, wo es typisch eine Vasokonstriktion hervorruft, unter gewissen Bedingungen neben oder statt einer solchen auch eine Vasodilatation zu erzeugen vermag. Schon die nach der Blutdrucksteigerung in Erscheinung tretende Drucksenkung könnte weniger auf eine durch Ermüdung bedingte Erschlaffung der Gefäße, als vielmehr auf eine durch die Substanz selbst erzeugte Erregung vasodilatierender Elemente bezogen werden; denn nicht nur einzelne Beobachtungen, sondern der ganze Wirkungsmechanismus des Adrenalins spricht dafür, daß diese Substanz auch die Vasodilatatoren zu erregen vermag. *Neujean* beobachtete beim Hunde nach der intravenösen Injektion sehr geringer, an der Schwelle der drucksteigernden Wirksamkeit stehender Adrenalinmengen eine erhebliche Blutdrucksenkung. *Pari (a)* konstatierte in Durchblutungsversuchen an der Niere und an der hinteren Extremität von Hunden, daß stärker verdünnte Adrenalinlösungen nicht selten eine Vermehrung der auslaufenden Flüssigkeitsmenge, also eine Vasodilatation zur Folge haben. Über analoge Beobachtungen berichtet *Sollmann* an der isolierten Niere. *Bardier* und *Fränkel* konnten nach Injektion von Nebennierenextrakt am lebenden Tiere eine Vasodilatation in der Niere und Milz onkometrisch feststellen. Bemerkenswert ist die hier zutage tretende differente Wirkung von Nebennierenextrakt und Adrenalin auf die Niere. Wie noch später ausführlich zu erörtern sein wird, kann nach Applikation von gewissen Giften eine Umkehr der Adrenalinwirkung, also in doppelt versorgten, mit verengernden und erweiternden Gefäßnerven versehenen Gebieten an Stelle der Vasokonstriktion eine Vasodilatation in Erscheinung treten.

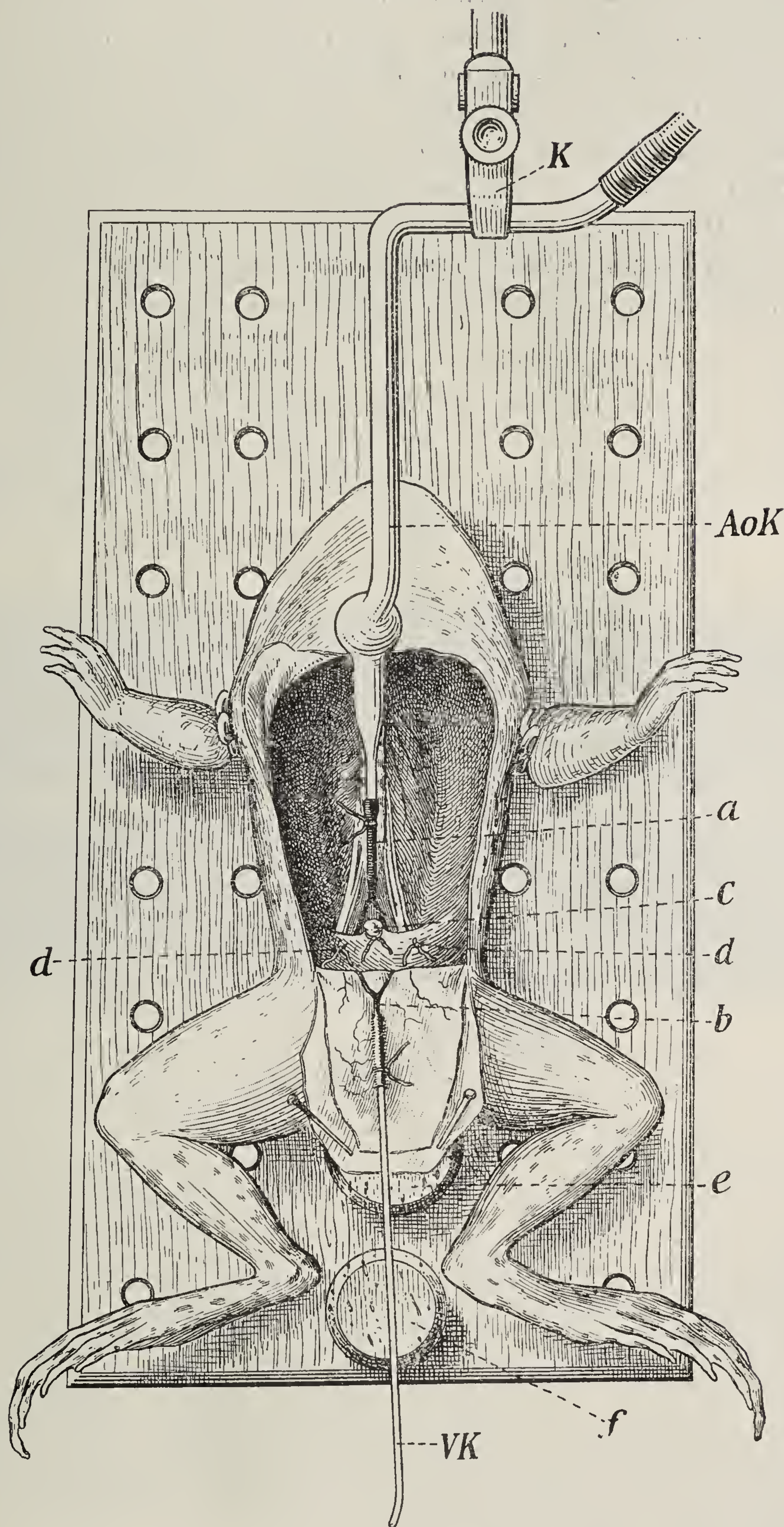
Die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins läßt sich auch mittels Durchströmung überlebender Organe sowohl bei Warmblütern *(F. Pick, Biedl)* als auch bei Fröschen *(Läwen) (a)* demonstrieren. Sie äußert sich in einer beträchtlichen Verminderung des venösen Ausflusses. *Läwen* fand bei der Durchströmung der hinteren Extremitäten von Fröschen mit *Ringer*scher Flüssigkeit bei einer Konzentration von 2 Teilen Suprarenin (Höchst) auf 10 Millionen Teilen *Ringer*scher Flüssigkeit eine Verringerung der Abflußmengen um 87—96%. Aber auch eine noch 10mal geringere Konzentration bewirkte eine Abflußverminderung von 50—81%. Bei Durchspülung mit einer indifferenten Flüssigkeit dehnen sich die Gefäße wieder zur Norm aus.

Mit Rücksicht auf die besondere Empfindlichkeit dieser Reaktion ist von *P. Trendelenburg (a)* die künstliche Durchströmung der überlebenden Froschhinterextremitäten als besondere **biologische Methode zum Nachweis des Adrenalins** und zur Wertbestimmung von Adrenalinlösungen ausgearbeitet worden. Nachdem ich auf Grund eigener Erfahrungen diese derzeit als

die beste biologische Methode bezeichnen kann, soll ihre Durchführung näher geschildert werden.

Man verwendet mittelgroße Eskulenten, die man dekapitiert und denen man das Rückenmark zerstört (Fig. 106). Dann wird die vordere Bauchwand in einem etwa 2 *cm* breiten Lappen mit der auf ihrer Innenseite verlaufenden großen Bauchvene nach unten geschlagen. Nun wird die Harnblase nach Unterbindung ihrer zur Bauchvene ziehenden Vene präpariert und zusammen mit dem Rectum abgebunden und entfernt; hierauf werden die aus den Femoralvenen beiderseits zur Nierengegend ziehenden Venae renales advehentes ligiert und nun unter Schonung der Bauchaorta die ganzen Eingeweide der Bauchhöhle entfernt. In die Bauch-

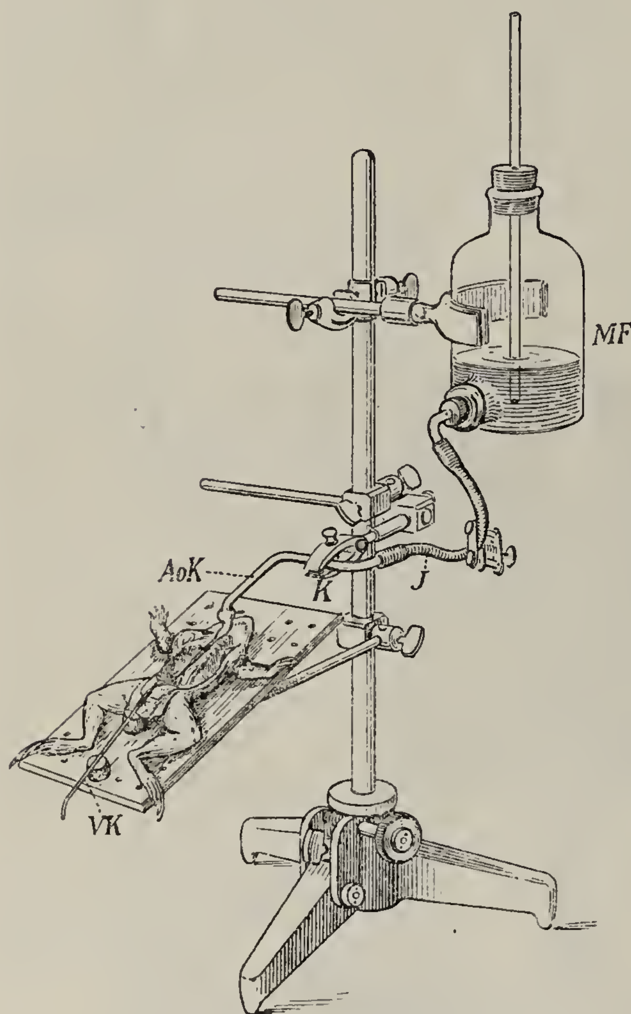
Fig. 106.



Froschpräparat nach *Fühner*.
a = Aorta, *b* = Bauchvene, *c* = Ligatur um Blase und Mastdarm, *d* = Ligaturen der Venae renales advehentes, *e, f* = Korkstücke. *AoK* = Aortenkanüle. *K* = Klemme. *VK* = Venenkanüle.

aorta wird eine feine kapilläre, bereits mit Ringerlösung gefüllte Kanüle eingeführt und dicht oberhalb der Gabelung des Gefäßes festgebunden. In die Bauchvene wird gleichfalls eine feine Kanüle eingeschoben und fixiert. Der die Bauchvene enthaltende Bauchmuskellappen wird zweckmäßig auf Kork fixiert. Nachdem die Kanülen eingebunden sind, wird die Arterienkanüle mit einer verstellbaren, mit *Ringer*scher Flüssigkeit gefüllten *Mariotte*schen Flasche verbunden und diese ungefähr 10—15 *cm* über dem Präparat eingestellt (Fig. 107). Bei dieser Druckhöhe beträgt die Ausflußgeschwindigkeit der Tropfen aus der Venenkanüle ungefähr 30—40 Tropfen in der Minute. Die Zahl der fallenden Tropfen kann am Kymographion graphisch registriert werden. Ich benütze zu diesem Zwecke zwei miteinander verbundene *Marey*sche Trommeln, von welchen die Aufnahmstrommel mit einem längeren Hebel mit aufgekittetem Deckelglas montiert ist. Wenn gleichmäßig die Zeit markiert wird, kann nach Abschluß des Versuches an der Kurve die Zahl der Tropfen in der Minute festgestellt werden. Die Adrenalin enthaltende Lösung wird in den die *Mariotte*sche Flasche und Arterienkanüle verbindenden Gummischlauch mit Hilfe einer Pravaznadel direkt injiziert.

Fig. 107.



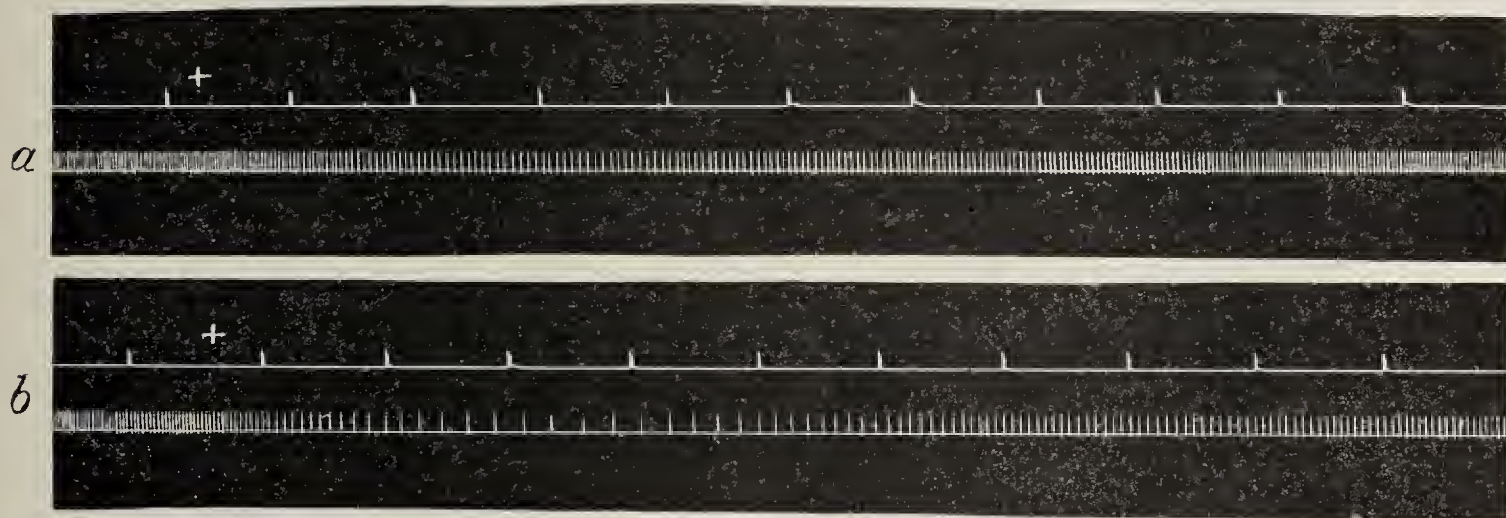
Durchströmungsvorrichtung nach *Fühner*. *MF* = *Mariotte*sche Flasche. *J* = Injektionsstelle.

Die durch die Einspritzung bedingte Druckerhöhung führt zu einer wenige Sekunden anhaltenden Vermehrung der abfließenden Tropfen, stört aber den Gang der Untersuchung nicht. Wirkt die Adrenalinlösung gefäßverengernd, dann tritt sehr rasch eine Verminderung der Tropfenzahl auf, die sich je nach dem Grade der Vasokonstriktion erst allmählich im Verlaufe von mehreren Minuten bis zu einer halben Stunde wieder ausgleicht (Fig. 108). Infolge des alsbald eintretenden Ödems nimmt die Tropfenzahl auch bei konstantem Druck gewöhnlich ab. In einzelnen Fällen kann auch während der Durchleitung die Tropfenzahl zunehmen *(O'Connor)*. Daher ist es bei vergleichenden Prüfungen zweckmäßig, durch Verstellung des Zuflußniveaus die Durchflußgeschwindigkeit stets auf gleiche Höhe zu bringen. Auf diese Weise lassen sich an ein und demselben Präparat beliebig viele Versuche anstellen. Es wird erst durch die postmortale Fäulnis, etwa am zweiten oder dritten Tage, unbrauchbar.

Dieser Vorzug der langen Funktionstüchtigkeit des Präparates findet eine gewisse Einschränkung dadurch, daß, wie *Trendelenburg* nachgewiesen hat, die Empfindlichkeit des Präparates gegenüber dem

Adrenalin zunehmend anwächst. Die Empfindlichkeit erreicht in den ersten $1^1/_2$ Stunden rasch ein Maximum, auf dem sie sich dann lange Zeit fast unverändert hält. Nach jedem längeren Abstellen des Ringerzuflusses stellt sich dieses Maximum in viel kürzerer Zeit und auf eine größere Empfindlichkeit ein, so daß am dritten Tage die geringsten Adrenalinmengen einen erheblichen Ausschlag geben. Bei vergleichenden Versuchen empfiehlt es sich stets zunächst durch ein 1—2stündiges Durchleiten der Ringerlösung das Maximum der Empfindlichkeit herbeizuführen, ehe mit den Injektionen begonnen wird. Die durchschnittliche Empfindlichkeit eines solchen Präparates variiert noch immer. Zumeist gibt bereits eine Adrenalinlösung von 1:10—20 Millionen eine sehr deutliche Verminderung des Ausflusses. Nach einigen Stunden ist die Empfindlichkeit so weit gestiegen, daß schon eine Konzentration von 1:100 Millionen einen deutlichen Ausschlag gibt. Am zweiten Tage ist die

Fig. 108.



Registrierung der abfließenden Tropfen (untere Linie) und der Zeit in Minuten (obere Linie) aus dem Froschgefäßpräparat. Nach *Fühner*.
Bei + Adrenalininjektion. $a = 1 : 10$ Millionen 1 cm^3; $b = 1 : 5$ Millionen 1 cm^3.

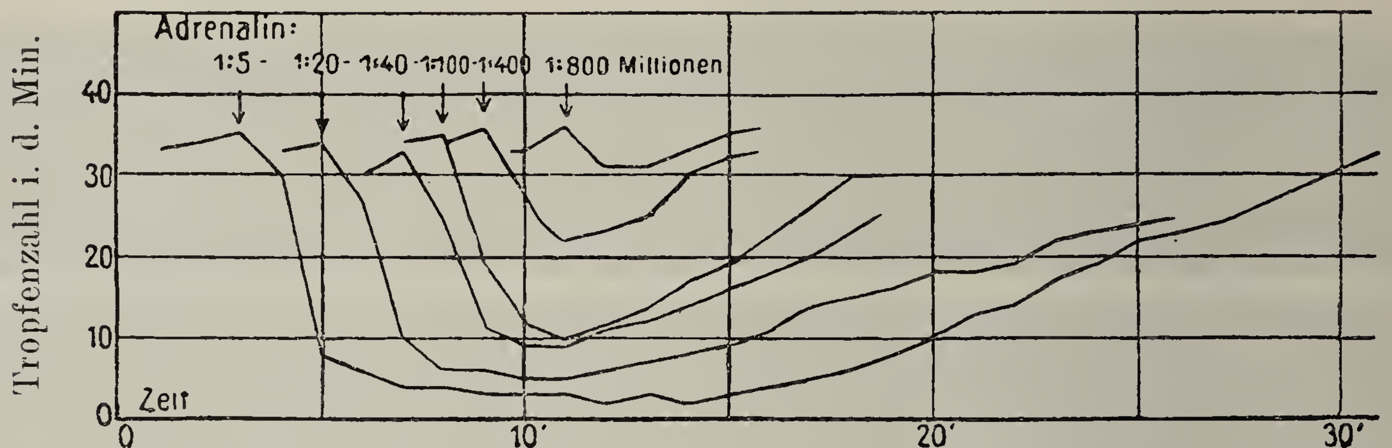
Empfindlichkeit noch größer. Wie die Kurve nach *Trendelenburg* (Fig. 109), welche allerdings an einem ungewöhnlich empfindlichen Präparate am zweiten Tage nach seiner Herstellung erhalten wurde, ergibt, kann noch eine Adrenalinmenge von 0·00000125 *mg* nachgewiesen werden. Dieselbe Figur zeigt auch, daß die Abnahme der Tropfenzahl der Adrenalinkonzentration proportional ist, so daß aus der erhaltenen Kurvenform auf die Konzentration der Adrenalinlösung geschlossen werden kann.

Bei der Dosierung von Adrenalinlösungen oder bei der Feststellung des Gehaltes von Organextrakten oder Körperflüssigkeiten an Adrenalin wird stets ein Vergleich mit einer Lösung von kristallisiertem Adrenalin bekannter Konzentration (Testlösung von 1:10 Millionen) vorangehend ausgeführt werden. Bei der Prüfung des Blutserums auf Adrenalingehalt wird dieses zweckmäßig der spontanen Gerinnung im Thermostat überlassen. Der Adrenalingehalt des Serums wird hierbei, wie *Trendelenburg* durch Kon-

trollversuche feststellen konnte, nicht beeinträchtigt. Der Zusatz von 1—5% Serum zu einer Adrenalinlösung genügt, um das Adrenalin quantitativ vor der Zerstörung zu schützen. Ein durch Viskositätsschwankungen bedingter Versuchsfehler ist nicht zu befürchten. *O'Connor* konnte aber zeigen, daß bei der Gerinnung Substanzen entstehen, welche bei der Prüfung des Serums Adrenalin vortäuschen. Daher wird man zur Feststellung des Adrenalingehaltes im Blute besser Plasma zur Untersuchung verwenden. Hier sei bereits erwähnt, daß nach *Trendelenburg* die Adrenalinkonzentration des normalen Kaninchen- und Katzenserums etwa 1:2½ Millionen beträgt.

Auf welchen Abschnitt der Gefäße wirkt das Adrenalin ein? Es ist unzweifelhaft, daß das Adrenalin in den größeren und kleineren Arterien mit muskulärer Wandung eine Kontraktion der Muskulatur erzeugt. Auffallend ist die Beobachtung, daß bei der lokalen Wirkung des

Fig. 109.



Vergleich der durch verschieden konzentrierte Adrenalinlösungen am gleichen Präparate erhaltenen Kurven. Ausschlag proportional der Adrenalinmenge. Nach *Trendelenburg*. Bei ↓ Injektionen von 1 : 5 Millionen absteigend, sobald das Präparat sich wieder erholt hatte und die Tropfenzahl auf 33—35 in der Minute angestiegen war.

Adrenalins die sogenannte parenchymatöse Injektion, welche höchstwahrscheinlich in einer Erweiterung der Kapillaren begründet ist, zuerst verschwindet. Weiters beobachtet man auch bei der lokalen Applikation zur Stillung parenchymatöser Blutungen, daß sich die großen Gefäße nicht verengern, und daß man offenbar wegen des vermehrten peripheren Widerstandes sogar ein stärkeres Spritzen an größeren Arterien wahrnehmen kann. Bei der mikroskopischen Beobachtung der Zirkulation des Frosches sieht man, daß nach Adrenalin in den Kapillaren der Kreislauf bereits zu einer Zeit sistiert, in welcher das Blut in den zuführenden Arterien noch mit unverminderter Geschwindigkeit fließt (*Bukofzer*). Bei der intravenösen Injektion von Adrenalin nimmt das Organvolumen ab, das Parenchym erblaßt, aber die größeren zuführenden Arterienstämme sind eher dilatiert und pulsieren stärker, wie man dies insbesondere am Mesenterium einer bloßgelegten Darmschlinge deutlich sehen kann.

Die Beteiligung der Kapillaren an der durch Adrenalin hervorgerufenen Vasokonstriktion ist seit dem Nachweise der echten Kontraktilität

und motorischen Innervation dieses Gefäßabschnittes durch *Steinach* und *Kahn* kaum zu bezweifeln. Diese Autoren zeigten, daß auf entsprechende Reize die in der Kapillarwand von *Rouget* und *S. Mayer* dargestellten verästigten Zellen sich zusammenziehen und die Kapillare bis zur gänzlichen Aufhebung des Lumens verengern können, somit eine prinzipielle Gleichheit des Vorganges bei einer Kapillarkontraktion und bei der Kontraktion der großen Blutgefäße besteht. An einem zur mikroskopischen Beobachtung von Kapillaren am lebenden Tier sehr geeigneten Objekte, der Nickhaut des Frosches, konnte festgestellt werden, daß sich die Kapillaren bei Reizung des isolierten Grenzstranges des Sympathicus kontrahieren.

Die konstringierende Wirkung des Adrenalins auf die Venen, die übrigens keine erhebliche zu sein scheint, ist bisher nicht näher untersucht worden.

Die charakteristische Adrenalinwirkung, die Steigerung des arteriellen Blutdruckes kommt in erster Linie durch eine Vermehrung der peripheren Widerstände infolge der Kontraktion der Kapillaren und Verengerung des Lumens der mittleren und kleineren Arterien durch Erhöhung des Tonus ihrer Ringmuskulatur zustande.

Die geringe Kontraktilität der Lungenkapillaren und die Schwäche der Muskelwand der Lungenvenen erklärt es zur Genüge, daß das Adrenalin im Lungenkreislaufe eine erhebliche Steigerung der Blutung aus einer Lungenwunde *(E. Frey)* veranlaßt.

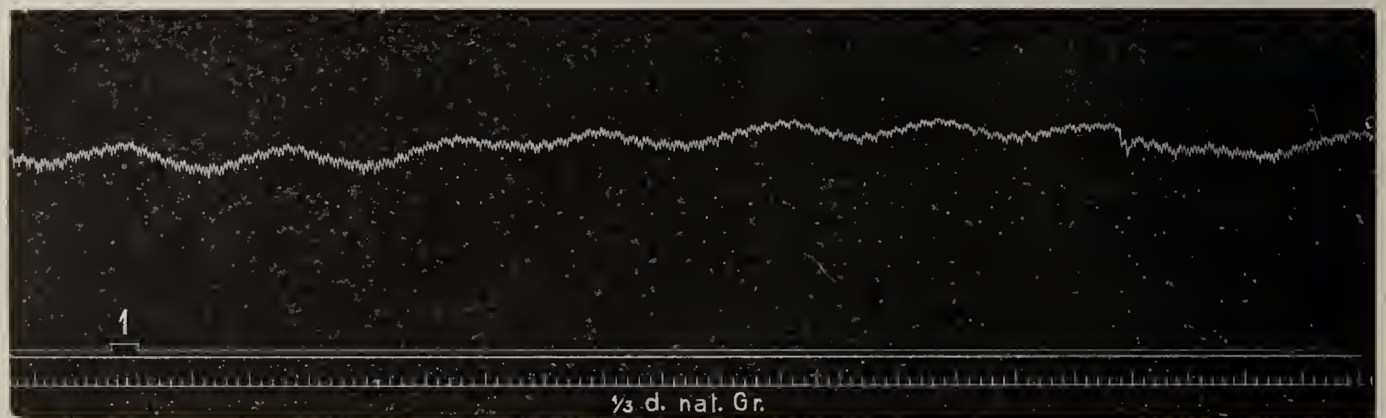
Die Blutdruckwirkung des Adrenalins tritt im Tierexperiment nur bei intravenöser Einverleibung der Substanz eklatant in Erscheinung. Nach subkutaner Injektion, selbst großer Dosen, tritt keine Blutdrucksteigerung ein. Beim Kaninchen konnte ich in zahlreichen Versuchen nach dieser Applikationsweise das Auftreten von periodischen Druckschwankungen beobachten (Fig. 110 und 110 *a*).

Beim Menschen hat die subkutane Injektion von Adrenalin eine Steigerung des Blutdruckes zur Folge *(Boy-Teissier, Falta* und *Rudinger)*. Schon nach 0·5 *mg* Adrenalin subkutan soll der Blutdruck nach 5—12 Minuten ansteigen, 2—3 Stunden auf maximaler Höhe verharren, um dann ganz allmählich abzusinken. Nach *Loeper (b)* ist hiebei eine länger anhaltende Pulsverlangsamung zu beobachten. Hier sei darauf hingewiesen, daß man nach subkutaner Injektion von 1 *mg* beim Menschen toxische Erscheinungen wie Herzklopfen, allgemeines Zittern, Kopfschmerz, bei älteren Leuten mit Arteriosklerose sogar Schüttelfröste *(Falta)* beobachten kann.

Die geringe Wirkung des subkutan eingeführten Adrenalins auf den Blutdruck bei Tieren dürfte zunächst darin ihre Erklärung finden, daß an der Applikationsstelle eine lokale Konstriktion der Gefäße eintritt, wodurch die Resorption verringert wird, und daß dann weiterhin im subkutanen Gewebe eine Zerstörung der Substanz durch Oxydation stattfindet. Nach *Straub* werden bei der subkutanen Applikation 94% der Substanz vernichtet. Für die ganz allmählich vor sich gehende Resorption

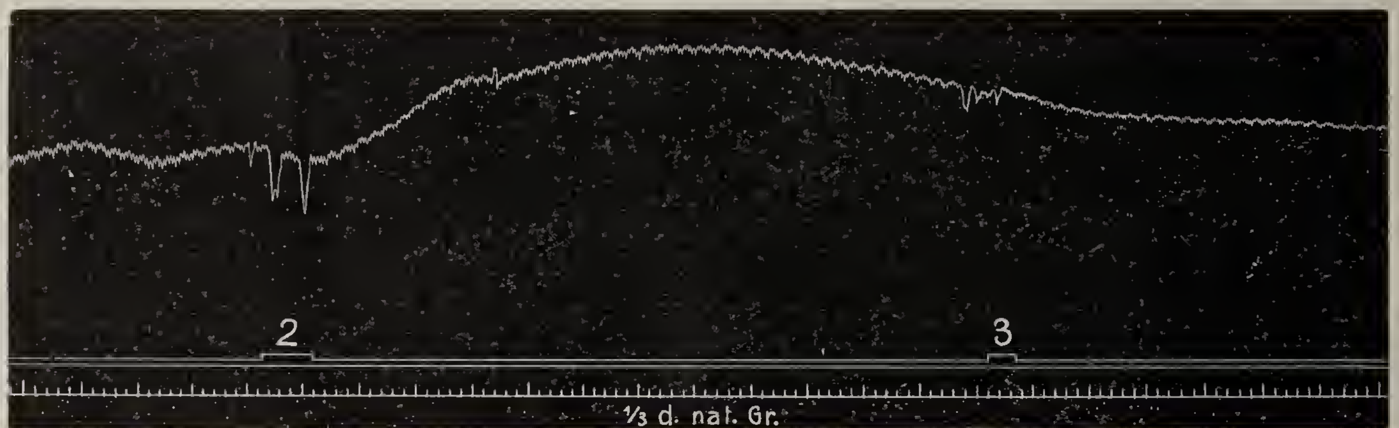
sprechen noch folgende Beobachtungen: *O. Löwi* und *Meyer* fanden, daß das dem Adrenalin nahestehende Methylaminoketon, in großer Dosis subkutan injiziert, eine über eine Stunde anhaltende Drucksteigerung erzeugt. Die wesentlich geringere vasokonstriktorische Wirksamkeit dieser Substanz und die dadurch gegebene Möglichkeit einer besseren Resorption machen diese Beobachtung verständlich. *A. Exner (b, c)* konnte zeigen, daß nach der intraperitonealen Injektion von Adrenalin die Resorption durch die Lymphbahn des Peritoneums verlangsamt ist, denn nicht nur Gifte, welche auf dem Wege der Blutgefäße resorbiert werden, sondern auch solche Stoffe, welche wegen ihrer physiologischen Eigenschaften nur durch die Lymphbahnen

Fig. 110.



Periodische Blutdruckschwankungen beim spontan atmenden Kaninchen nach subkutaner Injektion von Adrenalin (0·2 *mg*). Kurve 3) Minuten später.

Fig. 110 *a*.



Fortsetzung der Kurve Fig. 110. Bei *2* intravenöse Injektion von 0·2 *mg* Adrenalin; bei *3* Atropin 1 *mg*.

in das Blut gelangen können, werden nach intraperitonealer Adrenalininjektion aus dem Peritonealkavum (übrigens auch nach Einführung in den Magen) langsamer resorbiert. Hierbei könnte die nachgewiesene konstriktorische Wirkung des Adrenalins auf die Lymphgefäße oder seine Einwirkung auf die Endothelien des Peritoneums in Betracht gezogen werden. Die von *Meltzer* angenommene Verschließung der zwischen den Endothelzellen befindlichen Stomata nach intraperitonealer Adrenalininjektion konnte allerdings *A. Exner* durch die Silberimprägnation histologisch nicht nachweisen.

Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß *Moyer S. Fleisher* und *L. Loeb (a)* in bezug auf die Einwirkung des Adrenalins auf die Resorp-

tion von Flüssigkeiten aus der Peritonealhöhle zu anderen Ergebnissen gelangt sind. Sie fanden, daß die intraperitoneale und im geringeren Grade auch die intravenöse Injektion von Adrenalin die Aufsaugung einer Kochsalzlösung aus der Peritonealhöhle beschleunigt, wobei es gleichgültig ist, ob die Flüssigkeit hyper-, hypo- oder annähernd isotonisch mit dem Blutserum ist. Nach ihrer Meinung verursacht das Adrenalin eine zeitweise Steigerung des osmotischen Druckes des Blutes, die unter gewissen Umständen längere Zeit bestehen bleibt und die Ursache der vermehrten Resorption von Flüssigkeit aus dem Cavum peritonei bildet.

Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit der Angabe von *Camus (a)*, daß nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Adrenalin eine Vermehrung des Lymphabflusses aus dem Ductus thoracicus, und zwar häufig erst nach Ablauf der Blutdrucksteigerung eintritt. *Tomaszewski* und *Wilenko* gelangten bei ihren Versuchen allerdings zu einem völlig entgegengesetzten Ergebnisse, indem die Adrenalininjektion zu einem vollkommenen Versiegen des Lymphabflusses führte.

Beim Endeffekte des Adrenalins auf den Lymphstrom handelt es sich offenbar um die Resultante aus einer Reihe von komplizierten, einander zum Teil entgegenwirkenden Faktoren. Der Lymphabfluß aus dem Ductus thoracicus kann infolge der Konstriktion der großen Lymphgefäße nach einer vorübergehenden Vermehrung stark vermindert sein; in derselben Richtung kann die durch das Adrenalin geänderte Darmbewegung wirken, während auf der anderen Seite die geänderten Zirkulationsverhältnisse eine Vermehrung des Lymphstromes bedingen können, und endlich auch die Möglichkeit, daß das Adrenalin auf die Lymphbildung selbst einen Einfluß ausübt, nicht außer acht gelassen werden darf.

Bemerkenswert ist, daß man nach der subkutanen Injektion von Adrenalin beim Kaninchen am nächstfolgenden Tage ein Ödem an der Injektionsstelle, häufiger noch beispielsweise bei Injektion unter die Rückenhaut eine starke ödematöse Schwellung in der Bauchregion beobachten kann. Bei Verwendung derselben Adrenalindosis in stärkerer Verdünnung, also nach Injektion einer größeren Flüssigkeitsquantität, ist das Ödem viel stärker entwickelt. Für das Zustandekommen desselben ist nicht allein eine verminderte Resorption, sondern auch eine direkte Schädigung der Gefäßwände in Betracht zu ziehen, denn die Ödemflüssigkeit zeigt in den folgenden Tagen hämorrhagische Beschaffenheit. In weiterer Folge wird die ödematöse Stelle nicht selten nekrotisch. Nach subkutanen und noch mehr nach intrakutanen Adrenalininjektionen sieht man bei Tieren zuweilen ausgebreitete Hautnekrosen. Analoge Vorkommnisse sind auch beim Menschen bekannt geworden.

Die intramuskuläre Injektion von Adrenalin wirkt nach *Auer* und *Meltzer* in der gleichen Weise blutdrucksteigernd wie die intravenöse. *Patta (a)* fand allerdings, daß die intramuskuläre Einverleibung ohne Einfluß auf den Blutdruck ist und meinte, daß, wenn nach der intramuskulären Adrenalininjektion eine Blutdrucksteigerung eintritt, wenigstens ein

Teil der Substanz anscheinend durch zerrissene Muskelgefäße in die Blutbahn gelangt sei. Bei einer neuerlichen Prüfung dieser Frage konnte *Meltzer (f)* durch einwandfreie Versuche den Nachweis erbringen, daß, wenn auch bei einer Injektion von Adrenalin in die Lendenmuskeln von Kaninchen die direkte Einspritzung in die Blutbahn vollkommen auszuschließen ist, dennoch eine rasch auftretende und gewöhnlich länger als nach der intravenösen Injektion anhaltende Blutdrucksteigerung eintritt. Er konnte die interessante Tatsache feststellen, daß die Adrenalininjektion in die Glutaealmuskeln entweder gar keine oder nur eine unbedeutende Drucksteigerung erzeugt. Dieser Unterschied in der Resorption zwischen Lendenmuskeln und Glutaealmuskeln beruht seines Erachtens auf Differenzen in der anatomischen Beschaffenheit. Die Masse der Lendenmuskeln hat eine dichte Textur mit nur sehr spärlichem Bindegewebe zwischen den feinen Muskelbündeln, und sie ist zwischen zwei derben Faszien eingelagert, welche das Muskelgewebe allseitig umschließen. Die Glutaealmuskeln hingegen sind mehr flächenhaft angeordnet, bestehen aus groben Muskelbündeln, welche durch lockeres Bindegewebe voneinander getrennt sind, die Faszien sitzen nur locker um die Muskeln und trennen sie nicht vollständig von dem in der Nachbarschaft reichlich vorhandenen lockeren Bindegewebe. Bei der Injektion in die geschlossene Muskelmasse der Lumbalmuskeln bleibt die injizierte Flüssigkeit intramuskulär, erhöht den intramuskulären Druck, der dann das Adrenalin durch die Kapillarwände in die Blutbahn treibt. In einer locker gefügten Muskulatur hingegen, wo ein nennenswerter intramuskulärer Druck bei der Injektion nicht zustande kommt, ist die Resorption ebenso langsam wie im lockeren subkutanen Gewebe. Ob diese anscheinend recht plausible Erklärung der differenten Wirkungseffekte des Adrenalins bei differenten Applikationsweisen wirklich zutreffend und hinreichend ist, muß noch durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.

Bei stomachaler Einverleibung des Adrenalins tritt seine blutdrucksteigernde Wirkung selbst bei Verwendung größerer Dosen nicht in Erscheinung. Es fehlt hier auffallenderweise auch die nach subkutaner Injektion entsprechender Mengen stets auftretende Glykosurie. Wie die experimentellen und klinischen Erfahrungen lehren, entfaltet das per os eingeführte Adrenalin an der Magen-Darmschleimhaut seine vasokonstriktorische Wirkung. Bei künstlich erzeugten Schleimhauthämorrhagien bei Tieren kommt es zum Erblassen der Schleimhaut und zum Stillstand der Blutung. Über die günstige Beeinflussung von Magen-Darmblutungen beim Menschen liegen auch einige Berichte vor. Daß das Adrenalin bei dieser Applikationsweise zum größten Teil auch resorbiert wird, zeigt sich darin, daß nach Adrenalinverfütterung bei Kaninchen sklerotische Veränderungen an den Gefäßen angetroffen werden können. Doch handelt es sich zweifellos nur um die Resorption minimaler Quantitäten. Über das Schicksal der überwiegend größeren Menge dieser Substanz nach der stomachalen Einführung sind wir noch nicht genügend unterrichtet Das Adrenalin wird weder durch

Pepsinsalzsäure, noch durch Pankreatin selbst bei längerer Einwirkung vernichtet *(Bouché)*. Auch eine Zerstörung durch Bakterieneinwirkung der Darmflora ist nach den Erfahrungen von *Comessatti* kaum anzunehmen.

Nach den Versuchen von *Falta* und *Ivcović* werden bei stomachaler, intestinaler und vesikulärer Applikation geradezu enorme Quantitäten von Adrenalin ohne toxische Erscheinungen vertragen. Meerschweinchen zeigten nach 20 *mg*, Kaninchen nach 50 *mg*, Hunde nach 100 *mg* Adrenalin, mit der Schlundsonde eingeführt, keine Vergiftungserscheinungen. Während nach subkutaner oder intraperitonealer Adrenalineinverleibung nennenswerte Mengen dieser Substanz im Harn nicht anzutreffen sind, konnten nach Zufuhr per os nicht unbeträchtliche Mengen von Adrenalin oder einer Substanz, welche die chemischen, physiologischen und toxischen Eigenschaften des Adrenalins aufweist, nachgewiesen werden. Die Autoren glauben, daß das stomachal eingeführte Adrenalin in der Schleimhaut des Magendarmkanals oder durch die Verdauungssäfte gebunden wird und seine physiologischen und toxischen Wirkungen einbüßt. Diese Verbindung wird in der Leber zerstört. Bei sehr großem Überschusse gelangt sie aber in den großen Kreislauf und in die Nieren, wo das Adrenalin aus der Verbindung wieder frei gemacht und in den Harn ausgeschieden wird.

Therapeutische Anwendung der Gefäßwirkung des Adrenalins.

Die überaus mächtige vasokonstringierende Wirkung der Nebennierenextrakte bildet die Grundlage für die therapeutische Verwertung der wirksamen Substanz in allen jenen Fällen, in welchen der Kreislauf infolge ungenügender Stromintensität zu versagen droht. Zu diesen gehören erstens die Gefäßlähmung, wie man sie experimentell durch Zerstörung oder unblutige Ausschaltung der Vasomotorenzentren mittels Gifte (Chloralhydrat, Chloroform) herbeiführen und im Endstadium mancher Infektionskrankheiten und bei vielen Intoxikationen sehen kann, und weiters die Herzschwäche, welche infolge der ungenügenden Tätigkeit des Herzmuskels zu jenen Erscheinungen der verringerten Zirkulation führt, welche man als Kollaps bezeichnet.

Gefäßlähmung und Herzschwäche bedingen beide ein Sinken des arteriellen Blutdruckes und führen zu einer mangelhaften Blutversorgung lebenswichtiger Nervenzentren, zu einer ungenügenden Füllung, zur Anämie und zu endlichem Stillstande des Herzens. Indem nun das Adrenalin in den mit Blut überfüllten splanchnischen Gefäßgebieten eine Verengerung der Gefäße erzeugt und dadurch den Blutdruck in die Höhe treibt, wird zugleich eine günstigere Blutverteilung herbeigeführt, die Füllung des Herzens und die Durchblutung des Zentralnervensystems gebessert.

Auf Grund meiner Erfahrungen, denen zufolge selbst bei vollkommen zerstörtem Nervensystem durch das Nebennierenextrakt ein Sistieren des Kreislaufes verhütet und sogar für längere Zeit ein ansehnlicher Arteriendruck mit normaler Zirkulation erzeugt werden konnte, habe ich bereits im Jahre 1895 die intravenöse Injektion von sterilisiertem Nebennierenextrakt

auf der Klinik *Albert* in zwei Fällen von Herz- und Vasomotorenlähmung beim Menschen in Anwendung gebracht. Während in einem Falle, in welchem die Sektion eine Embolie der Pulmonalarterie als Todesursache ergab, keinerlei Wirkung erzielt werden konnte, war in dem zweiten Falle von schwerstem Kollaps mit Stillstand der Atmung in der Chloroformnarkose ein geradezu überraschender Effekt zu beobachten. Sofort nach der Injektion trat zuerst tiefe und seltene, allmählich häufiger werdende Respiration ein, in der Radialarterie wurde alsbald der Puls in guter Füllung und anfänglich noch etwas verlangsamt fühlbar.

Im Tierexperiment ist die wiederbelebende Wirkung des Nebennierenextraktes beziehungsweise des Adrenalins bei drohendem Tode durch Verblutung oder in der Chloroformnarkose in jenen Phasen, wo bereits Herz- und Atemstillstand eingetreten ist und ebenso bei der Kalivergiftung des Herzens wiederholt nachgewiesen worden *(Mankowski, Winter, Thenen).*

F. Meyer (a) konnte zeigen, daß bei Kaninchen, welche mit Diphtherietoxin vergiftet und bereits moribund waren, nach der intravenösen Injektion einer Adrenalinkochsalzlösung ein Anstieg des Blutdruckes und Pulsbeschleunigung, evidente Besserung der Atmung, Rückkehr des erloschenen Kornealreflexes eintrat, und die Tiere erst nach 7 Stunden starben.

Beim Menschen empfahl *Kothe* für schwere Kollapszustände die intravenöse Injektion von $^1/_2$—1 *cm*³ einer 1⁰/₀₀igen Adrenalinlösung, beim drohenden Verblutungstode den Zusatz von einigen (6—8) Tropfen Adrenalin zu der zur intravenösen Infusion benützten Kochsalzlösung. Die günstige Wirkung der Adrenalin-Kochsalzinfusionen konnte *L. Heidenhain* auch bei der septischen Peritonitis, die nach den Untersuchungen von *Romberg* und *Pässler,* sowie von *Heinecke* auf einer zentralen Vasomotorenlähmung beruht, beobachten und betont neuerdings gegenüber *Lichtenberg,* daß es durch solche Infusionen stets gelingt, eine Erregung des erlahmenden Vasomotorenzentrums und damit ein Steigen des Blutdruckes zu erreichen. *Heidenhain* empfiehlt auch intravenöse Adrenalin-Injektionen bei der Peritonitis vor der Operation.

Holzbach (b) kommt beim Studium der pharmakologischen Grundlagen der intravenösen Adrenalintherapie bei der Peritonitis zum Schlusse, daß die peritonitische Blutdrucksenkung, sowie jede Blutdrucksenkung überhaupt, und auch bestimmte Formen drohender Herzlähmung durch Adrenalin wirksam bekämpft werden können. Eine einmalige Adrenalinkochsalz-Infusion muß in vielen, jedenfalls in allen vorgeschrittenen Fällen von Peritonitis versagen, weil die Adrenalinwirkung flüchtig ist und das Mittel peripher und nicht im vasomotorischen Zentrum angreift. Je konzentrierter die Lösung ist, desto gefährlicher muß sie sein, denn sie schafft plötzlich große Widerstände, an denen sich das Herz tot arbeitet. In großen Dosen ist das Adrenalin ein Herzgift. Auf diese Weise erklären sich die bereits vorliegenden Fälle von plötzlichem Herztode nach intravenöser Injektion einer konzentrierten Adrenalinlösung. Durch die Dauerinfusion

kann hingegen auch in schweren Peritonitisfällen der Blutdruck noch stundenlang hochgehalten werden, wodurch Zeit zu sonstigen operativen Eingriffen gewonnen wird. Mit diesem Verfahren erzielte *Holzbach* durchaus befriedigende Resultate.

Große Mengen verdünnter Adrenalinlösungen fanden auch bei der Herzschwäche diphtheriekranker Kinder mit gutem Erfolg Verwendung *(Pospischil)*. Der indische Arzt *Rai Bahadur Kailaschander* erzielte bei Pesterkrankungen nach einem Berichte von *Shornton* mit Adrenalininfusionen gute Resultate. In neuester Zeit wird das Adrenalin bei der Pneumonie zur Bekämpfung der drohenden Gefäßlähmung (subkutan oder intramuskulär 0·5—2 *mg*) mit günstigem Erfolg in Anwendung gezogen.

Auf Grund seiner Erfahrungen über intravenöse Adrenalin-Dauerinfusionen in 5 Fällen ist *Kauert (a)* der Ansicht, daß diese Methode nicht nur auf chirurgischem Gebiete (bei Herzstörungen in der Narkose, Kollapszuständen, Peritonitis), sondern auch bei inneren Krankheiten, und zwar bei schweren Kollapsen, bei Infektionskrankheiten und akuten schweren Kompensationsstörungen verwendet werden sollte. Kontraindikation wäre nur im geschwächten Herzen zu erblicken. Bei den Dauerresultaten müßte auf etwaige nachträgliche Schädigung der Gefäßwände geachtet werden.

Nachdem, wie wir noch sehen werden, das Adrenalin neben seiner Gefäßwirkung auch einen tonisierenden Einfluß auf den Herzmuskel ausübt, ist seine Anwendung bei allen Formen von Kreislaufschwäche angezeigt. Die vorliegenden günstigen Erfahrungen am Menschen *(Meissl, Rothschild, Calmann, John)* sprechen für die Berechtigung des Satzes von *Kothe*: „Das Adrenalin ist das stärkste **Analepticum,** welches wir zurzeit besitzen.“

Die lokale vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins bildet die Grundlage der therapeutischen Verwendung dieser Substanz in anderen Richtungen.

Das Adrenalin bewirkt an gefäßreichen und insbesondere hyperämischen Stellen eine hochgradige Gefäßverengerung. Es wurde deshalb zuerst in die ophthalmologische Praxis zur Verringerung der Hyperämie der entzündlich geröteten Conjunctiva von *Bates* und *Darier* eingeführt. Weiterhin wurde es auch in der Otorhinologie und Dermatologie als anämisierendes Heilmittel angewendet.

Auf Grund der Arbeiten von *H. Braun (a, d)* fand die subkutane oder intrakutane Adrenalininjektion eine ausgedehnte praktische Verwendung zur Unterstützung der mit Kokain und seinen Ersatzmitteln erzeugten lokalen Anästhesie bei kleinen chirurgischen Operationen. In letzter Zeit empfiehlt derselbe Autor *(g)* die lokale Adrenalinanämie und -Anästhesie auch bei größeren Eingriffen (Laparotomien, Schädeloperationen).

Die Verstärkung der Wirkung der Lokalanästhesie durch Zusatz von Adrenalin beruht nach *Braun* auf der vasokonstriktorischen und daher anästhesierenden Wirkung dieser Substanz. Durch die Anämie soll die Vitalität des Gewebes geschädigt und eine schnelle Resorption verhindert

werden. Diese Erklärung der unterstützenden Wirkung des Adrenalins kann aber kaum befriedigen, angesichts der Tatsache, daß die lokale Anämie, wie man sie durch Umschnürung einer Extremität hervorruft, wobei noch der Druck auf den Nerven die Anästhesie verstärken müßte, doch weniger wirksam ist als ein Adrenalinzusatz zum Lokalanästhetikum. Aus neueren Versuchen von *Esch* ergibt sich, daß die Bedeutung des Adrenalins bei der Lokalanästhesie darin zu suchen ist, daß eine Reihe von Substanzen wie das Kokain, Novokain, Alypin, durch Adrenalinzusatz eine auffallende Vergrößerung ihrer peripher narkotischen Wirkung erfahren. Bemerkenswert wäre, daß beim Tropakokain eine solche Wirkung nicht wahrzunehmen ist. Nach *Esch* ist für die Praxis die Kombination von Adrenalin und Kokain am meisten empfehlenswert.

Reicher und *Lenz* empfehlen die Adrenalin-Anämisierung als Hautschutz in der Röntgen- und Radiumtherapie. Nachdem die anämisierte Haut von den wenig penetrationsfähigen weichen X-Strahlen weniger absorbiert als die durchblutete, gelangt ein größerer Prozentsatz in den unter der Haut befindlichen Partien zur Absorption und zur therapeutischen Wirkung.

Sehr frühzeitig wurde das Adrenalin zu Blutstillungen, insbesondere bei parenchymatösen Blutungen erfolgreich verwendet. Von der gefäßverengernden Wirkung des Nebennierenextraktes habe ich schon im Jahre 1895 Gebrauch gemacht, indem ich dasselbe zur Stillung parenchymatöser Blutungen bei Operationen an Tieren verwendete und bereits damals auf meine Veranlassung bei profusen Uterusblutungen beim Menschen mit sterilem Nebennierenextrakt getränkte Tampons lokal mit gutem Erfolge Verwendung fanden. Die Benützung des Adrenalins zur Beschränkung der Hyperämie, als Unterstützung der lokalen Anästhesie, zur Vermeidung von Blutungen und Einschränkung des Blutverlustes bei Operationen und zur Blutstillung ist heute eine weit verbreitete. *Hutschenreiter* berichtet über die erfolgreiche Behandlung des Nasenblutens der Rennpferde mit subkutanen Adrenalininjektionen in Dosen von 5·0—8·5 cm^3.

Nachdem das Adrenalin durch die intakte Epitheldecke nicht eindringt, entfaltet dasselbe auf die normale Haut und Schleimhäute, wenn keine Epitheldefekte vorhanden sind, anscheinend keine Wirkung. Die therapeutische Verwendung des Adrenalins erfolgt zumeist in Form von Injektionen in das zur Anämisierung bestimmte Gewebe. Nur an akut entzündeten und stark hyperämischen Schleimhäuten hat auch die lokale Einträufelung oder Bepinselung mit Adrenalin einen anämisierenden Effekt.

J. Baum hat darauf hingewiesen, daß die anämisierende Wirkung der Nebennierensubstanz auf die Haut um so energischer, schneller eintretend und länger dauernd ist, je normaler das Gewebe, beziehungsweise die Gefäße desselben sind. Bei akuten Entzündungen ist eine deutliche Wirkung vorhanden, bei chronischen Gefäßveränderungen und destruktiven Krankheitsprozessen tritt nur eine geringe und kurzdauernde Anämie ein. Teleangiektatische Venen entleeren sich nicht. Das normale Gewebe erscheint nach

der Anämie wieder normal, erst bei wiederholter Anwendung folgt der Anämie nach und nach eine Hyperämie, während bei chronischen Gewebsveränderungen schon nach der ersten Applikation eine starke venöse Hyperämie eintritt.

Erwähnt sei noch, daß *Reicher* nach Adrenalininjektionen in die Umgebung von Rattensarkomen eine Rückbildung und Nekrotisierung des Tumorgewebes eintreten sah und das Verfahren auch zur Behandlung der Menschentumoren empfahl.

Vegetatives Nervensystem.

Bei der Besprechung der sonstigen physiologischen Wirkungen des Adrenalins muß die Tatsache eine besondere Berücksichtigung finden, daß diese Substanz auf eine Reihe vom Sympathicus innervierter muskulöser und drüsiger Organe eine intensive Wirkung entfaltet. Nachdem *Lewandowsky* (1899) als Erster die Beobachtung mitgeteilt hat, daß bei der Katze die intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt eine Kontraktion der sympathisch innervierten Muskeln des Auges und der Orbita bewirkt, und diese Beobachtung von *Boruttau* bestätigt wurde, waren es *Langley* und später sein Schüler *Elliott,* welche in ausgedehnten Untersuchungen die Beweisführung antraten, daß das Adrenalin in seiner Wirkung ausschließlich auf die vom Sympathicus innervierten Gewebe beschränkt ist, und daß der Adrenalineffekt in allen Körperteilen identisch ist mit jener Wirkung, welche durch die elektrische Reizung des sympathischen Nerven des betreffenden Gebietes erzielt wird. Wirkt der sympathische Nerv fördernd, kontrahierend oder sekretionsanregend auf ein Organ, dann ist die Adrenalinwirkung gleichfalls eine fördernde. Folgt auf die sympathische Reizung die Hemmung einer Aktion, dann tritt im selben Gewebe auch nach Adrenalininjektion der gleiche Effekt ein.

Bevor wir an die Darstellung der für diese Hypothese beigebrachten Beweise schreiten, dürfte es angezeigt sein, in Kürze die von den englischen Physiologen begründete Lehre der Innervation der vegetativen Organe zu erläutern.

Nach der älteren, auf Grund von anatomischen und funktionellen Merkmalen durchgeführten Einteilung unterscheidet man im ganzen Nervenapparat zwei große Systeme: 1. das zerebrospinale oder animale und 2. das sympathische oder vegetative Nervensystem. Während das erstere die der Willkür unterworfenen quergestreiften Muskeln auf dem Wege efferenter Nervenbahnen mit Impulsen versorgt und von den Sinnesorganen im weitesten Sinne durch afferente Nerven zugeleitete Nachrichten empfängt, beherrscht das vegetative Nervensystem alle der Willkür nicht unterworfenen Funktionen, innerviert die glatte Muskulatur im ganzen Körper, die sezernierenden Drüsen, die eine eigenartige Stellung erheischenden quergestreiften Muskeln des Herzens und überdies

noch einzelne im Anfangs- und Endteil des Darmkanals und im äußeren Genitaltrakte vorhandene quergestreifte Muskelzellen.

Aus der deskriptiven Anatomie weiß man seit längerer Zeit, daß beide Systeme nicht völlig getrennt sind, daß das sympathische Nervensystem kein selbständiges ist, sondern daß vom Hirn und Rückenmark auf dem Wege der Rami communicantes zahlreiche Nervenfasern auch zum sympathischen System ziehen. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Systemen liegt aber darin, daß die Nervenverbindung des quergestreiften Muskels mit seinem Zentrum durch ein einziges Neuron hergestellt wird, welches aus der Ganglienzelle, der peripheren Nervenfaser und ihrer Endausbreitung besteht, während im vegetativen System in den Verlauf des Nerven von seinem Zentrum (Hirn und Rückenmark) bis zu dem Erfolgsorgan Ganglien eingeschaltet sind, zunächst in Form der Grenzstrangganglien, weiterhin noch Ganglien 2. und 3. Ordnung. Diese Ganglien besitzen eine besondere physiologische Bedeutung. In ihnen findet eine Unterbrechung des Neurons statt, und es beginnt mit einer Ganglienzelle und ihrer Nervenfaser das zweite Neuron. Anatomisch ist das vegetative System demnach durch das Vorhandensein von präganglionären und postganglionären Fasern gekennzeichnet. Daß aber diese Unterscheidung auch in funktioneller Richtung von Bedeutung ist, daß mit anderen Worten in den Ganglienzellen eine Umschaltung der Erregung stattfindet, läßt sich dadurch zeigen, daß die Reizung der präganglionären Nervenfasern vor und nach der Ausschaltung der Ganglien, wie eine solche durch Anämie, besonders aber durch ein diese Ganglienzellen spezifisch lähmendes Gift, das Nikotin, herbeigeführt werden kann, differente Reizerfolge ergibt.

Der englische Physiologe *Gaskell* hat weiterhin auch auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß, während die motorischen Nerven der quergestreiften Muskeln das Zentralorgan in allen vorderen Rückenmarkwurzeln verlassen, die zur Versorgung der vegetativen Organe dienenden efferenten Fasern, welche er das viszerale Nervensystem genannt hat, nicht in einer kontinuierlichen Reihe von Vorderwurzeln aus dem Rückenmarke austreten, sondern in drei Abschnitten, die voneinander durch die Nervenwurzeln der Plexus der vorderen und hinteren Extremitäten getrennt sind.

Langley hat dann an Stelle der früher üblichen Bezeichnungen: vegetatives, sympathisches, organisches, ganglionäres Nervensystem die ganze Gruppe als autonomes Nervensystem bezeichnet. Entsprechend der von *Gaskell* gegebenen Einteilung unterscheidet *Langley* drei Abschnitte des autonomen Nervensystems: 1. das kraniozervikale, 2. das thorazikolumbale und 3. das sakrale autonome System. Der mittlere thorazikolumbale Teil, somit der Brust- und Bauchgrenzstrang mit seinen Geflechten und Verzweigungen bildet das sympathische System im engeren Sinne, dem dann noch die Plexus von *Auerbach* und *Meissner* als eigenes enterales Darmnervensystem beizuzählen sind.

Langley und nach ihm alle englischen Autoren verstehen also unter dem autonomen Nervensystem die Gesamtheit aller Nerven, welche unwillkürliche Organe innervieren. Dieser Nomenklatur nach ist das sympathische System nur eine Unterabteilung des großen autonomen Systems. Die späteren, insbesondere deutschen Autoren bezeichnen, an der älteren Terminologie festhaltend, die Gesamtheit der afferenten Nervenfasern, welche aus dem Zentralnervensystem zu den der Willkür nicht unterworfenen Organen gelangen, als **vegetatives Nervensystem** und unterscheiden einerseits die in der Ganglienkette des Grenzstranges verlaufenden und aus dem Rückenmark durch die Nervenwurzelreihe vom ersten Thorakal- bis zum IV. Lumbalnerven austretenden Fasern als **sympathisches System** und andererseits das **autonome System.**

Nach dieser Auffassung besteht das **autonome Nervensystem:** 1. aus den kraniobulbären, dem Mittelhirn und verlängerten Marke entstammenden Nervenfasern, welche in den Bahnen des Nervus oculomotorius (III), Nervus facialis (VII), Nervus glossopharyngeus (IX), Nervus vagus (X) verlaufen, 2. aus den sakralen, dem untersten Lumbal- und Sakralmarke entstammenden Nervenfasern, welche im Nervus pelvicus enthalten sind.

Die Sonderstellung des sympathischen Systems gründet sich zunächst auf anatomische und entwicklungsgeschichtliche Tatsachen. Die Quellen der sympathischen Innervation bilden nämlich nur solche Nervenfasern, welche durch die Rami communicantes albi das Rückenmark verlassen und sich zu den Grenzsträngen des Sympathicus begeben. Solche weiße Rami communicantes finden sich nur im Bereiche des Brust- und oberen Lendenmarkes.

Entwicklungsgeschichtlich entsteht der Sympathicus aus der Ganglienleiste, von der auch die Spinalganglien abstammen. Die Grenzstrangganglien schnüren sich von der Ganglienleiste ab und wandern ventralwärts auf die Vorderseite der Wirbelsäule, indem sie die Rami communicantes nach sich ziehen. Erst sekundär wachsen die peripheren Anteile des sympathischen Nervensystems kranial- und kaudalwärts, sowie in die Extremitäten aus. Demgegenüber verhalten sich die aus dem Mittelhirn, der Medulla oblongata, sowie aus dem unteren Lumbal- und Sakralmark entstammenden vegetativen Nervenfasern des autonomen Systems entwicklungsgeschichtlich genau so, wie die übrigen motorischen Zerebrospinalnerven. Sie wachsen aus den entsprechenden motorischen Kernen direkt aus.

Das sympathische und autonome Nervensystem sind auch in funktioneller Beziehung zu trennen und einander gegenüberzustellen. Diese Gegenüberstellung gründet sich vor allem auf die Tatsache, daß nahezu alle vegetativen Organe eine doppelte Innervation besitzen.

Das sympathische System versorgt im ganzen Körper die glatten Muskelfasern sowohl der einzelnen Organe, als auch jene der Gefäße, ferner die drüsigen Organe. Aber nur die Schweißdrüsen, die Haarmuskeln

der Haut und ein Teil der Gefäßmuskeln der Eingeweide besitzen eine ausschließlich sympathische Innervation. In allen übrigen Gebieten ist neben der sympathischen noch eine kranial- oder sakral-autonome und zum Teil wie bei den Vasodilatatoren der Extremitäten auch eine spinale Nervenversorgung vorhanden. (Siehe Schema des vegetativen Nervensystems in Fig. 111.)

In vielen Fällen sind nun die autonomen Nerven tatsächlich physiologische Antagonisten der sympathischen Fasern, indem sie die glatten Muskeln, Drüsen, Gefäße und das Herz in entgegengesetztem Sinne beeinflussen, als der sympathische Nerv. Dort, wo der Sympathicus eine Tätigkeit auslöst, wird dieselbe durch den autonomen Nerven gehemmt und umgekehrt, wo der Sympathicus hemmt, wird durch den autonomen Nerven eine Tätigkeit gefördert.

Zunächst hatte es wohl den Anschein, daß fördernde und hemmende Fasern[1]) aus differenten Teilen des Nervensystems stammen, daß die eine Art dem sympathischen und die andere dem autonomen Nervensystem angehört. Bei genauerer Untersuchung zeigte es sich jedoch, daß antagonistische Erfolge auslösende Fasern nicht immer aus verschiedenen Quellen stammen müssen.

Die nähere Prüfung ergab, daß häufig beide Systeme scheinbar der gleichen Funktion dienende Nervenfasern zu demselben Organ senden, und andererseits auch antagonistisch wirkende Fasern aus demselben System stammen können.

Wir müssen annehmen, daß bei der vollkommenen Nervenversorgung der vegetativen Organe eine vierfache Innervation vorhanden ist, nämlich 1. autonom fördernde, 2. autonom hemmende, 3. sympathisch fördernde und 4. sympathisch hemmende Nervenfasern.

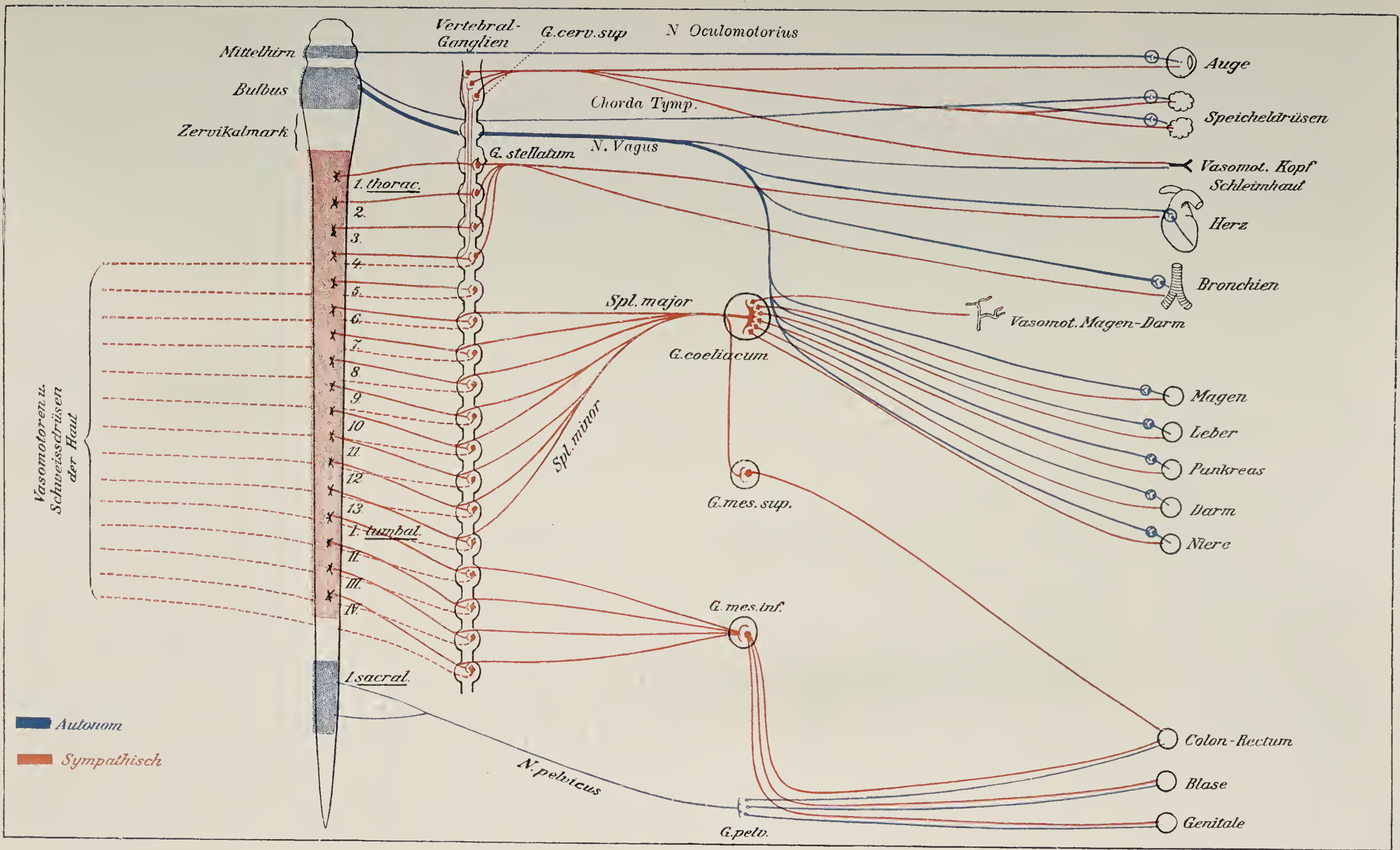
Wir besitzen bereits hinreichend klargestellte Beispiele einer solchen vierfachen Innervation, doch sind unsere Kenntnisse mit Rücksicht auf die kurze Spanne Zeit, seit welcher dieser Frage nähere Aufmerksamkeit geschenkt wird, im ganzen noch lückenhafte, so daß eine genauere Erforschung der Innervationsverhältnisse der einzelnen vegetativen Organe noch eine Aufgabe für die Zukunft bildet.

Das gegenüberstehende Schema, sowie die Tabelle auf S. 456—457 gibt ein Bild von dem heutigen Stande der Kenntnisse über die Innervation der vegetativen Organe. Letztere zeigt zugleich das Verhalten der einzelnen Organtätigkeiten gewissen Giften gegenüber.

---

[1]) Einer von englischen Autoren eingeführten Nomenklatur folgend, wollen wir die Auslösung einer Aktion, gleichgültig, ob es sich dabei um eine Muskelkontraktion, um die Verstärkung der Herztätigkeit, um eine Gefäßkontraktion oder um die Anregung der Sekretion einer Drüse handelt, als Förderung (F) bezeichnen, während unter Hemmung (H) im allgemeinen die Verhinderung einer Aktion (Muskelerschlaffung, Herzhemmung, Vasodilatation) zu verstehen wäre.

Fig. 111.



Schema des vegetativen Nervensystems nach *Meyer-Gottlieb*.

Wesentliche funktionelle Merkmale und Differenzen zwischen dem animalen und vegetativen Nervensystem einerseits und den einzelnen Anteilen des vegetativen Systems, nämlich den sympathischen und autonomen Nerven andererseits sind durch das Studium der Wirkungen einzelner Gifte aufgedeckt worden. Diese Unterschiede sind größtenteils durchgreifende und gesetzmäßige, sie sind im Chemismus der Organe, beziehungsweise in chemischen Differenzen der Nervenendigungen begründet.

Langley (a, b) konnte zunächst zeigen, daß wir im Nikotin eine Substanz haben, welche im ganzen vegetativen Nervensystem auf jene Ganglienzellen, in welchen eine anatomische Unterbrechung des Neurons und eine funktionelle Umschaltung der Nervenerregung stattfindet, eine elektive Wirkung entfaltet. Nach intravenöser Injektion von Nikotin und noch besser nach lokaler Applikation einer verdünnten Lösung auf einen Ganglienknoten tritt eine vorübergehende Erregung und nachfolgende Lähmung jener Ganglienzellen ein, welche Umschaltestationen sind. Während vor der Nikotinwirkung die elektrische Reizung einer dem vegetativen Nervensystem angehörigen Nervenfaser einen bestimmten Reizeffekt gibt, gleichgültig, ob die Faser vor ihrem Eintritte in das Ganglion oder nach ihrem Austritte gereizt wurde, lähmt das Nikotin die unterbrechende Ganglienzelle — und nur diese allein, aber keine sonstigen — und hat zur Folge, daß die Reizung der präganglionären Faser nunmehr wirkungslos ist; von der postganglionären Faser wird jedoch auch weiterhin der gewöhnliche Effekt erhalten.

Nachdem diese Wirkung des Nikotins sich nur auf das vegetative Nervensystem erstrecken kann — im zerebrospinalen efferenten Nervensystem gibt es nirgends eine Unterbrechung durch ganglionäre Zwischenstationen — dient das Nikotin einerseits zur Feststellung der Zugehörigkeit eines Reizerfolges zur Funktion des animalen oder vegetativen Nervensystems und andererseits zur Entscheidung der Frage, ob ein bestimmter Ganglienknoten eine physiologische Unterbrechungsstation für eine bestimmte Nervenfaser bildet oder nicht. Während die anatomische Untersuchung die Einlagerung von mehreren Ganglien in den Verlauf der vegetativen Nerven nachweist, wissen wir jetzt durch das Studium der Nikotinwirkung, daß eine tatsächliche Unterbrechung der Nervenleitung stets nur an einer einzigen Stelle des Verlaufes erfolgt.

Innerhalb des vegetativen Nervensystems sind weiters elektive Giftwirkungen vorhanden, welche eine Differenzierung der autonomen und sympathischen Nerventätigkeiten ermöglichen. Lange bekannt und zum Teil schon therapeutisch verwertet sind die elektiven und zugleich antagonistischen Wirkungen des Atropins auf der einen und der Substanzen der sog. Muskaringruppe (Muskarin, Pilokarpin, Physostigmin) auf der anderen Seite auf gewisse Organe, beziehungsweise Organtätigkeiten. Die Körper der Muskaringruppe wirken erregend auf jene Tätigkeiten, welche durch das Atropin gelähmt werden. Bei der näheren

Betrachtung zeigt es sich, daß ausschließlich solche Organe von diesen Giften beeinflußt werden, welche eine autonome Innervation besitzen, wie das Auge, die Speicheldrüsen und die auf dem Wege des N. vagus mit autonomen Fasern versorgten Organe, das Herz, die Bronchialmuskeln, der Magendarmkanal. Eine bemerkenswerte Ausnahme bilden nur die Schweißdrüsen, welche von diesen Giften gleichfalls erregt, beziehungsweise gelähmt werden, obwohl für diese Organe bis heute nur eine sympathische Innervation nachgewiesen ist.

Weiters kann — an der Hand der Tabelle (S. 456—457) — leicht konstatiert werden, daß sich die reizende Wirkung des Pilokarpins — als Repräsentanten der Muskaringruppe — und die lähmende Wirkung des Atropins keineswegs auf alle durch das autonome System vermittelten Nervenwirkungen erstreckt, sondern ausschließlich auf jene, deren Funktion Förderung einer Aktion ist. Das Pilokarpin ist somit ein die autonome Förderung erregendes, das Atropin die autonome Förderung lähmendes Gift. Nur am Herzmuskel wirkt Pilokarpin erregend, das Atropin lähmend auf die Hemmung.

A. Fröhlich und *O. Löwi (a)* konnten den Nachweis erbringen, daß die Nitrite gleichfalls ausschließlich auf autonome Nervenendigungen lähmend wirkende Gifte sind, welche aber nur die Erregbarkeit solcher autonomer Nerven vernichten, deren Funktion Hemmung ist.

Das **Adrenalin** ist **eine elektiv auf das sympathische Nervensystem** wirkende Substanz. Die Beweise für diesen Satz werden wir im nächsten Abschnitt ausführlich erörtern. Hier sei zunächst nur auf die Tabelle (S. 456—457) verwiesen, aus welcher hervorgeht, daß das Adrenalin nur auf sympathisch innervierte Gewebe einwirkt, daß seine Wirkung identisch ist mit jener, welche man durch elektrische Reizung sympathischer Fasern in einem bestimmten Organ erhalten kann. Das Adrenalin wirkt erregend auf sympathische Nerven, gleichgültig, ob ihre Funktion Förderung oder Hemmung ist.

In bezug auf die zwei letzten Kolonnen der Tabelle sei folgendes bemerkt:

Die vorletzte Kolonne zeigt die Wirkungseffekte des Ergotoxins im Gebiete des sympathischen Nervensystems, während die letzte Kolonne die Wirkung der Sympathicusreizung und des Adrenalins nach der Ergotoxinvergiftung darstellt. *Dale* hat gezeigt, daß bei der Giftwirkung der Mutterkornpräparate, besonders des Ergotoxins, das, wie wir heute wissen, mit dem β-Imidazolyläthylamin identisch ist, zunächst eine Erregung, dann eine Lähmung sympathischer Nervenendigungen vorliegt, die sich aber ausschließlich auf die fördernden Funktionen erstreckt, während die hemmenden unbeeinflußt bleiben, so daß bei einer nachfolgenden Adrenalininjektion eine paradoxe Adrenalinwirkung in Erscheinung tritt. Die hieraus sich ergebenden Schlüsse werden uns noch später beschäftigen.

Vegetatives

Autonome Nerven.

Ursprung	Verlauf	Peripheres Ganglion	Wirkung der Reizung	Wirkung von Pilokarpin	Wirkung von Atropin	Wirkung von Nitriten nach *Fröhlich* u. *Löwi*
Kranial-Mittelhirn	N. III.	G. ciliare	M. Sphincter iridis . . . . . F.	F.	F. L.	
			M. ciliaris . . . . F.	F.	F. L.	
	N. VI.		Nickhaut M. retractor . . . . H.			H. L.
Bulbär	N. VII. Chorda tympani	G. submax. u. sublinguale	Submaxillar- u. Sublingualdrüse:			
			Sekretion . . . . F.	F.	F. L.	
			Gefäße . . . . (F.) u. H.		F. L. (?)	H. L.
	N. VII.	G. spheno-palatinum	Schleimhaut der Zunge:			
			Sekretion . . . . F.	F.	F. L.	
			Gefäße . . . . F. u. H.			H. L.
	N. IX.	G. oticum	Schleimhaut der Wange:			
			Sekretion . . . . F.	F.	F. L.	
			Gefäße . . . . F.			
	N. X. Nervus vagus	G. Vagi	Bronchialmuskeln . . . . . F.	F.	F. L.	
			Herzmuskel . . . . H.	H.!	H. L.!	
			Muskeln des Verdauungskanales:			
			Oesophagus . . . . F.	F.	F. L.	
			Kardia . . . . F. u. H.	F.	F. L.	H. L.
			Magen . . . . F. u. H.	F.	F. L.	
			Dünndarm . . . . . F. u. H.	F.	F. L.	
			Gallenblase . . . . F.		F. L.	
			Drüsen des Verdauungskanales:			
			Magen . . . . F.	F.	F. L.	
			Leber . . . . F.			
			Pankreas . . . . F.		F. L.	
				F.!	F. L.!	→
Sakral	Nervus pelvicus (erigens) (I.—III. Sakralnerv)	Periphere Ganglien im Becken	Gefäße des Rectum u. Anus . H.			
			Muskeln d. Colon u. Rectum . F.	F.	keine F. L.!	
			M. recto-coccygeus . . . . . F.	F.		
			Analsphincter . . . . H.			
			Harnblase:			
			Detrusor . . . . F.	F.	keine F. L.!	
			Sphincter . . . . H.			H. L.
			Urethra . . . . H.			H. L.
			Äußeres Genitale:			
			Gefäße . . . . H.			H. L.
			Muskeln (Retractor penis) . . H.			H. L.

F. = Förderung einer Aktion (Muskelkontraktion, Beschleunigung der Herztätigkeit, Vasokon-
H. = Hemmung einer Aktion (Muskelerschlaffung, Verlangsamung [Hemmung] der Herztätigkeit, Vaso-

Nervensystem.

Sympathische Nerven aus den thorako-lumbalen Wurzeln.

Ursprung	Wirkung der Reizung	Wirkung von: Adrenalin	Wirkung von: Ergotoxin nach *Dale*	Wirkung von: Adrenalin od. Sympath.-Reizung nach Ergotoxin
	Nickhaut M. retractor F.	F.		
I.–III. Th.	Lidmuskel F.	F.	F. u.	keine od. geringe F.
	Orbitalmuskel F.	F.	F. L.	
I.–II. Th.	M. Dilatator pupillae (H.) u. F.	F.		
II.–IV. Th.	Gefäße des Gehirns F.	F.		
	„ „ Ohres u. Kopfes F.	F.		
IV.–VII. Th.	Haarmuskeln des Gesichtes und Halses F.	F.	F. L.	keine F.
II.–IV. Th.	Submaxillar- u. Sublingualdrüse:			
	Sekretion F.	F.	F. L.	keine F.
	Gefäße F.	F.		
	Schleimhaut der Zunge:			
	Sekretion F.	F.		
	Gefäße F.	F.		
	Schleimhaut der Wange:			
	Sekretion			
	Gefäße H.	F.(?)		
	Bronchialmuskeln	H.		
I.–V. Th.	Herzmuskel F.	F.	F. L.	keine od. geringe F.
II. Thorakal- — IV. Lumbalwurzel	Muskeln des Verdauungskanales:			
	Oesophagus H.	H.		
	Kardia H.	H.		
	Magen H. u. F.	H.	F. u. F. L.	H.
	Dünndarm H.	H.		H.
	Gallenblase F. u. H.	H.	F. u. F. L.	H.
	Gallengang F			
	Ileocöcalsphincter (Katze) F.	F.	F. u. F. L.	keine Wirkung
	Sekretion des Pankreas F.	F.(?)		
	Gefäße der Lunge ?	?		
	„ d. Darmes bis z. Colon desc. F.	F.	F. u. F. L.	H. (Blutdrucksenkung)
	„ der sonstigen Baucheingeweide F. u. (H.)	F.	F. u. F. L.	H. (Blutdrucksenkung)
	Muskeln d. Milz, d. Ureters F.	F.	F. u. F. L.	H.
	Muskeln d. inneren Genitale F. u. (H.)	F.	F. u. F. L.	H.
	Gefäße der oberen und unteren Extremitäten F. u. (H.)	F.	F. u. F. L.	H. ?
	Haarmuskeln F.	F.	F. u. F. L.	keine Wirkung
←	Schweißdrüsen F.			
I.—IV. Lumbalwurzel	Gefäße des Rectum u. Anus F.			
	Muskeln des Colon u. Rectum H.			
	Analsphincter (Katze) F.	F.	F. u. F. L.	H.
	Harnblase:			
	Detrusor H.	H.		H.
	Sphincter F.	F.	F. u.	keine Wirkung
	Urethra F.	F.	F. L.	
	Äußeres Genitale:			
	Gefäße F.	F.		
	Muskeln (Retractor penis) F.	F.	F. u. F. L.	keine Wirkung

striktion, Sekretion). F. L. = Förderungslähmung = Lähmung derselben Aktion.
dilatation). H. L. = Hemmungslähmung = Lähmung dieser Tätigkeiten. ! = Bemerkenswerte Ausnahmen.

Die physiologischen Wirkungen des Adrenalins und die sympathische Innervation.

Gefäße. Bei der so augenfälligen Wirkung der aktiven Substanz der Nebenniere auf die Gefäße wurde sehr bald die Frage aufgeworfen, ob hier eine direkte Aktion auf die kontraktilen Elemente der Gefäßwand vorliegt, oder ob sich die Gefäßmuskeln erst infolge der Erregung peripherer nervöser Apparate, welche dem sympathischen Nervensystem angehören, kontrahieren.

Oliver und *Schaefer (a)* haben zunächst eine Einwirkung auf die Muskulatur angenommen, und diese Annahme unter anderem auch mit dem Hinweise auf die Wirkung der Nebennierenextrakte auf das Herz und die quergestreiften Muskeln gestützt.

Im Sinne einer direkten Einwirkung der Substanz auf die Gefäße spricht auch die Tatsache, daß beim Hühnchenembryo zu einem Zeitpunkte, in welchem in der Gefäßwand noch keine nervösen Elemente nachweisbar sind, nach Aufträufelung von einem Tropfen Nebennierenextrakt eine deutliche Verengerung der Gefäße wahrzunehmen ist *(L. Königstein)*.

Ich konnte in Versuchen mit künstlicher Durchblutung der hinteren Extremitäten des Hundes feststellen, daß die durch Nebennierenextrakt hervorgerufene, in der Verminderung des venösen Ausflusses sich manifestierende Gefäßverengerung auch dann noch eintritt, wenn der Versuch an einem Tier ausgeführt wurde, welches durch größere Mengen von Kurarin gelähmt war, oder wenn dem durchströmenden Blute vorher Kurarin zugesetzt war. Nachdem das Kurarin eine Lähmung der vasokonstriktorischen Nervenendigungen bedingt *(Tillié)*, so schien durch diesen Versuch der Nachweis erbracht, daß die gefäßverengernde Wirkung wenigstens zu einem Teil auf einer direkten muskulären Aktion der Substanz beruht. Ich konnte allerdings beobachten, daß das Nebennierenextrakt vor der Kurarinwirkung eine erheblich stärkere Wirkung entfaltet als nach derselben, so daß an dem Zustandekommen der Vasokonstriktion die peripheren Nervenapparate sicher in hervorragendem Maße beteiligt sind.

Langley (c) konnte an den Gefäßen der Glandula submaxillaris nach intravenöser Nebennierenextraktinjektion auch nach Degeneration der postganglionären sympathischen Fasern nur eine Konstriktion beobachten. Neuestens untersuchten *Lichtwitz* und *Hirsch* die Adrenalinwirkung an den entnervten Ohrgefäßen des Kaninchens (Exstirpation des Ganglion cervicale supremum und Durchschneidung des Nervus auricularis magnus) und sahen in allen Stadien der Entnervung eine maximale Vasokonstriktion. Diese war im entnervten Gefäßgebiet stärker, als auf der anderen Seite.

Langley hielt zunächst die direkte Muskelwirkung des Nebennierenextraktes für wahrscheinlich. Er hob allerdings die differente Wirkung der Substanz in verschiedenen Gefäßgebieten und den Parallelismus zwischen

ihrer Aktion und der Reizwirkung der sympathischen Nerven auf bestimmte Gefäßgebiete ausdrücklich hervor.

Nach *Brodie* und *Dixon* weist die (übrigens nicht vollkommene) Unwirksamkeit des Adrenalins auf die Lungengefäße schon zur Genüge darauf hin, daß die Substanz auf sympathische Nervenendigungen und nur auf diese, nicht aber auf die glatte Muskulatur einwirkt.

Brodie und *Dixon* haben, um die Nervenendwirkung des Adrenalins zu beweisen, die Wirkung desselben geprüft, nachdem sie in den Gefäßen des großen Kreislaufes durch Kokain, Kurare oder Apokodein eine Lähmung der vasokonstriktorischen Fasern hervorgerufen haben. Während sie mittels Kokain keine befriedigenden Resultate erzielten, fanden sie nach Kurare die Vasokonstriktion durch Adrenalin zwar nicht aufgehoben, doch erheblich abgeschwächt. Demgegenüber fand *Läwen (a)* bei der Durchströmung der hinteren Extremitäten von Fröschen, welche mit Kurarin vergiftet waren, keine Abschwächung der Suprareninwirkung, somit keinen direkten Antagonismus zwischen Kurarin und Suprarenin, so daß er die direkte Muskelwirkung des Suprarenins für erwiesen hält.

In neuerer Zeit tritt *Cardone* wieder für die Anschauung ein, daß das Adrenalin in bezug auf seine vasokonstriktorische Wirkung seinen Angriffspunkt an den Gefäßmuskeln habe. Er stützt sich hierbei auf Versuche an der künstlich durchströmten Niere, in welchen die Gefäßverengerung durch Adrenalin ausblieb, wenn die Konzentration einer der Durchspülungsflüssigkeit gleichzeitig zugesetzten vasodilatierenden Substanz (z. B. Kurare, Chloroform, Apokodein, Amylnitrit) auf 1% erhöht wurde. Der Autor meint, daß durch große Dosen gefäßerweiternder Stoffe die Muskeln der Gefäße ihre Erregbarkeit einbüßen.

Eine besondere Beweiskraft für die Nervenendwirkung des Adrenalins in den Gefäßen, sowie am Herzen und am Darm kann man den Versuchen von *Dixon (c)* mit Apokodein beimessen. *Dixon* zeigte, daß das aus dem Kodein durch Dehydratation gewonnene Alkaloid Apokodein in mäßigen Dosen sympathische Nervenzellen in der gleichen Weise lähmt, wie das Nikotin. Eine mäßige Apokodeindosis bewirkt Gefäßerweiterung und konsekutiven Blutdruckabfall, Beschleunigung des Herzschlages und Verstärkung der spontanen Bewegungen der glatten Muskeln des Darmes. Nach solchen Dosen bleibt die Adrenalinwirkung in jeder Beziehung unverändert erhalten.

Große Dosen von Apokodein erzeugen eine kurareähnliche Lähmung in den Nervenendigungen der quergestreiften Muskeln, eine Lähmung der Vagusendigungen im Herzen ähnlich jener durch Atropin und weiterhin eine komplette Lähmung der vasomotorischen Nervenendigungen. In dieser Phase der Apokodeinvergiftung erzeugt das Adrenalin weder eine Blutdrucksteigerung, noch irgendwelche Effekte an den vom Sympathicus innervierten Anteilen des Darmes. Jene Substanzen, welche, wie das Baryum, auf die glatte Muskulatur der Gefäße direkt einwirken, erzeugen auch in diesem Stadium eine Drucksteigerung. Die Adrenalinwirkung wird somit nach *Dixon* durch die sympathischen Nervenendigungen vermittelt.

Der Beweis einer Identität der Adrenalinwirkung mit einer Sympathicusreizung in bezug auf die Blutgefäße wäre dann erbracht, wenn es sich zeigen ließe, daß das Adrenalin dort, wo die sympathische Innervation eine hemmende, also vasodilatierende ist, gleichfalls Gefäßerweiterung erzeugt.

In bezug auf die Buccofacialgegend wird von *Dastre* und *Morat* und bezüglich der Niere von *R. Bradford* angegeben, daß im Sympathicus vasodilatierende Fasern für diese Körperteile verlaufen. *Elliott (c)* konnte durch Adrenalin in keinem Gebiete primäre Vasodilatation erzeugen, auch dann nicht, wenn er auf Grund der Erfahrung, daß die gefäßerweiternden Nerven bereits auf schwächere Reize reagieren, minimale Adrenalinmengen verwendete. *Sollmann*, sowie *Pari (a)* beobachteten zuweilen eine Dilatation der Nierengefäße auf Adrenalin, während *Jonescu* auf die schon nach minimalen Dosen eintretende Konstriktion der Nierengefäße hingewiesen hat.

Elliott und *Dale (c)* gelang es, durch die wirksamen Substanzen des Mutterkorns die gefäßerweiternde Wirkung des Adrenalins nachzuweisen. Nach intravenöser Injektion von 100 *mg* Chrysotoxin hat die Splanchnicusreizung statt einer Drucksteigerung einen Druckabfall zur Folge. In der gleichen Weise bewirkt auch Adrenalin nunmehr eine Senkung des arteriellen Blutdruckes, die ungefähr so lange anhält, wie die Steigerung des Druckes beim normalen Tier. Diese Drucksenkung durch Adrenalin und die gleiche Wirkung der Sympathicusreizung dürfte durch Erregung vasodilatierender Nervenendigungen bedingt sein.

Die gefäßerweiternde Wirkung des Adrenalins kann besonders gut an den Koronargefäßen des Herzens demonstriert werden. Daß das Adrenalin keine Verminderung, sondern eher eine Vermehrung der Blutdurchströmung des Herzens hervorruft, war bekannt und wurde als Folge der verstärkten Tätigkeit gedeutet. *Elliott* zeigte, daß auch an einem mit *Locke*scher Flüssigkeit durchströmten Ventrikelstück mittels Adrenalin ein verstärkter Durchfluß erzeugt wird.

Bond fand gleichfalls, daß das Adrenalin eine vermehrte Zirkulation in den Koronargefäßen bewirkt, während Amylnitrit und Nitroglyzerin die entgegengesetzte Wirkung ausüben. Neuestens zeigen *Brodie* und *Cullis* am künstlich durchströmten Kaninchenherzen, daß auf Zusatz von Adrenalin zur Durchströmungsflüssigkeit der Ausfluß aus den Koronargefäßen zunächst etwa 80 Sekunden lang vermindert ist und diese Verminderung einsetzt, noch bevor die Herztätigkeit verstärkt und beschleunigt wird. Dann folgt ein länger anhaltender vermehrter Ausfluß. Aus ihren Versuchen schließen die Autoren, daß die Koronargefäße aus dem sympathischen System mit verengernden und erweiternden Fasern versorgt werden. Die Vasokonstriktoren sind wohl durch das Adrenalin leichter reizbar, als die Dilatatoren; ihr Wirkungseffekt wird jedoch alsbald, insbesondere bei größeren Adrenalindosen, von jenem der Dilatatoren überwunden. *Brodie* und *Cullis* sind der Ansicht, daß die

Angaben, denen zufolge das Adrenalin die Koronargefäße ausschließlich im Sinne einer Erweiterung beeinflußt, auf der Verwendung zu großer Adrenalindosen beruhen.

Wichtige Auskünfte über die Gefäßwirkung des Adrenalins und deren Abhängigkeit von der Art der Innervation verdanken wir dem Umstande, daß diese Substanz auch auf ausgeschnittene und überlebende Streifen aus arteriellen Gefäßen eine Wirkung entfaltet. Durch die Untersuchung von *Bayliss, Mac William* und *v. Frey* ist gezeigt worden, daß isolierte Blutgefäße bei geeigneter Behandlung tagelang am Leben erhalten werden und reizbar bleiben können. Auf diese Erfahrungen gestützt, hat *O. B. Meyer (a, b)* eine Methode ausgearbeitet, mit welcher die Einwirkung verschiedener Arzneimittel auf die Gefäße studiert werden kann. Ein ausgeschnittener zirkulärer Arterienstreifen aus der Karotis oder Subklavia des Rindes[1]) wird in einer mit Sauerstoff durchströmten und auf Körpertemperatur erwärmten Ringerlösung der Länge nach gespannt aufgehängt und seine Längenänderungen werden durch Hebelübertragung graphisch verzeichnet. Die überlebende Arterienwand erfährt auf Zusatz von Adrenalin eine erhebliche Verkürzung, deren Größe bis zu einem gewissen Grade der zugesetzten Adrenalinmenge parallel ist. Die Schwellenkonzentration des Adrenalins wurde bei einer Verdünnung von 10^{-9} oder von 0·000015 *mg* auf 15 cm^3 Ringerlösung (1 : 1000 Millionen) gefunden. Mit steigender Konzentration wächst die Verkürzungsgröße. Der maximale Reizerfolg wird bei einer Verdünnung von 1 : 50.000 erreicht.

Die Empfindlichkeit dieser Reaktion ermöglicht ihre Verwertung zum Nachweise und zu quantitativen Bestimmungen von Adrenalin als biologische Methode.

Im defibrinierten Rinderblute oder Serum konnte zunächst das Vorhandensein von Adrenalin nachgewiesen werde. Inwieweit die *Meyer*sche Methode zum Nachweise des Adrenalins im heterogenen Blutserum verwendet werden kann, wird noch später zu erörtern sein. Von der Empfindlichkeit dieser Reaktion konnte ich mich in zahlreichen eigenen Versuchen überzeugen. Es gelang mir auf diese Weise der Nachweis von Adrenalin in den Bauchmarkganglien des Blutegels[2]) und ich konnte feststellen, daß mit dem Extrakte, welches aus der frisch herauspräparierten Ganglienkette von zehn Blutegeln mit 2 cm^3 Kochsalzlösung bereitet wurde, eine Gefäßverkürzung zu erzielen ist, welche einer Konzentration von 10^{-8} bis 10^{-7} Adrenalin entspricht. Die Eisenchloridprobe gab in diesem Falle kein sicheres Resultat; der später zu

[1]) Nach der Angabe von *de Bonis (c)* zeigen auch Gefäßstreifen aus menschlichen Leichen die gleiche Reaktionsfähigkeit.

[2]) Die Angabe in der Monographie von *v. Neusser* und *Wiesel,* daß sich die physiologischen Wirkungen der Ganglien des Bauchmarkes von Wirbellosen „nach *Wiesel*" genau mit denen der chromaffinen der Wirbeltiere decken, beruht — wie mir *Wiesel* mitteilt — auf einer irrtümlichen Namensverwechslung.

erwähnende Adrenalinnachweis am überlebenden Kaninchenuterus nach *Fraenkel* bestätigte fast ziffernmäßig genau die am Gefäßstreifen gewonnenen Ergebnisse.

Meyer konnte ferner mit Hilfe seiner Methode nachweisen, daß das Adrenalin nicht nur auf die gewöhnlich benützten Präparate aus der Karotis und der Subklavia des Rindes, sondern auch auf Streifen aus der Pulmonalarterie und auf Längsstreifen aus der Vena jugularis verkürzend einwirkt. Auf Grund seiner Erfahrungen über die am ausgeschnittenen Gefäße nachweisbare antagonistische Wirkung zwischen Adrenalin einerseits und Atropin, Kokain und Kurare andererseits nimmt *Meyer* eine Nervenendwirkung des Adrenalins an und führt als weitere Beweise hiefür die Wirksamkeit niedriger Konzentrationen und nur innerhalb gewisser Temperaturgrenzen, das Erlöschen der Adrenalinwirkung am einige Tage alten Präparate, während die Empfindlichkeit für muskuläre, elektrische Reizung noch sehr gut erhalten ist, und endlich noch die Tatsache an, daß das Adrenalin auf die Gefäßmuskel erregend, auf die überlebende Darmmuskulatur hingegen kontraktionshemmend wirkt.

Die Abhängigkeit der Adrenalinwirkung auf die Gefäßmuskulatur von der vasomotorischen Innervation konnte dann *O. Langendorff (d)* mit Hilfe derselben Methode in überzeugender Weise dartun. An ausgeschnittenen Gefäßstreifen aus den Koronargefäßen des Rindes tritt auf Adrenalinzusatz keine Verkürzung, sondern eine unzweifelhafte, oft recht beträchtliche Verlängerung ein. Hier bewirkt also die Substanz keine Konstriktion wie in anderen Gefäßen, sondern eine Dilatation. Dieses Versuchsergebnis findet darin seine Erklärung, daß die sympathische Innervation aller peripheren Gefäße eine konstriktorische ist, die Kranzgefäße des Herzens aber nach den Untersuchungen von *P. Maass* in den sympathischen Nervenbahnen, welche das Ganglion thoracicum primum und die Ansa Vieussenii passieren, nur Dilatatoren erhalten, während die Gefäßverengerer im Nervus vagus verlaufen. Nach *Brodie* und *Cullis* sind wohl beide Arten von Gefäßnerven des Herzens sympathische, doch überwiegen die Dilatatoren.

Nach der neuesten Untersuchung von *Cow* werden die überlebenden Koronararterien und in geringerem Maße auch die Gehirnarterien durch Adrenalin verlängert, die übrigen Arterien verkürzt, und zwar die splanchnischen Gefäße am meisten, weniger die Karotiden und am wenigsten die Extremitätenarterien. Bei der Lungenarterie reagiert der extrapulmonale Teil in einem gegen die Lungen zu abnehmenden Ausmaße mit Verkürzung, der intrapulmonale Teil ist refraktär oder zeigt eine geringe Verlängerung. In einigen Versuchen konnten nach dem Adrenalin rhythmische Arterienkontraktionen verzeichnet werden.

Nebenbei sei bemerkt, daß der von *Langendorff* entdeckte Antagonismus zwischen den Gefäßen des Herzens und den sonstigen peripheren Gefäßen auch gegenüber anderen Substanzen in Erscheinung tritt. *Eppinger* und *Hess* fanden, daß Pilokarpin, Physostigmin und Cholinchlorhydrat *(Merck)*

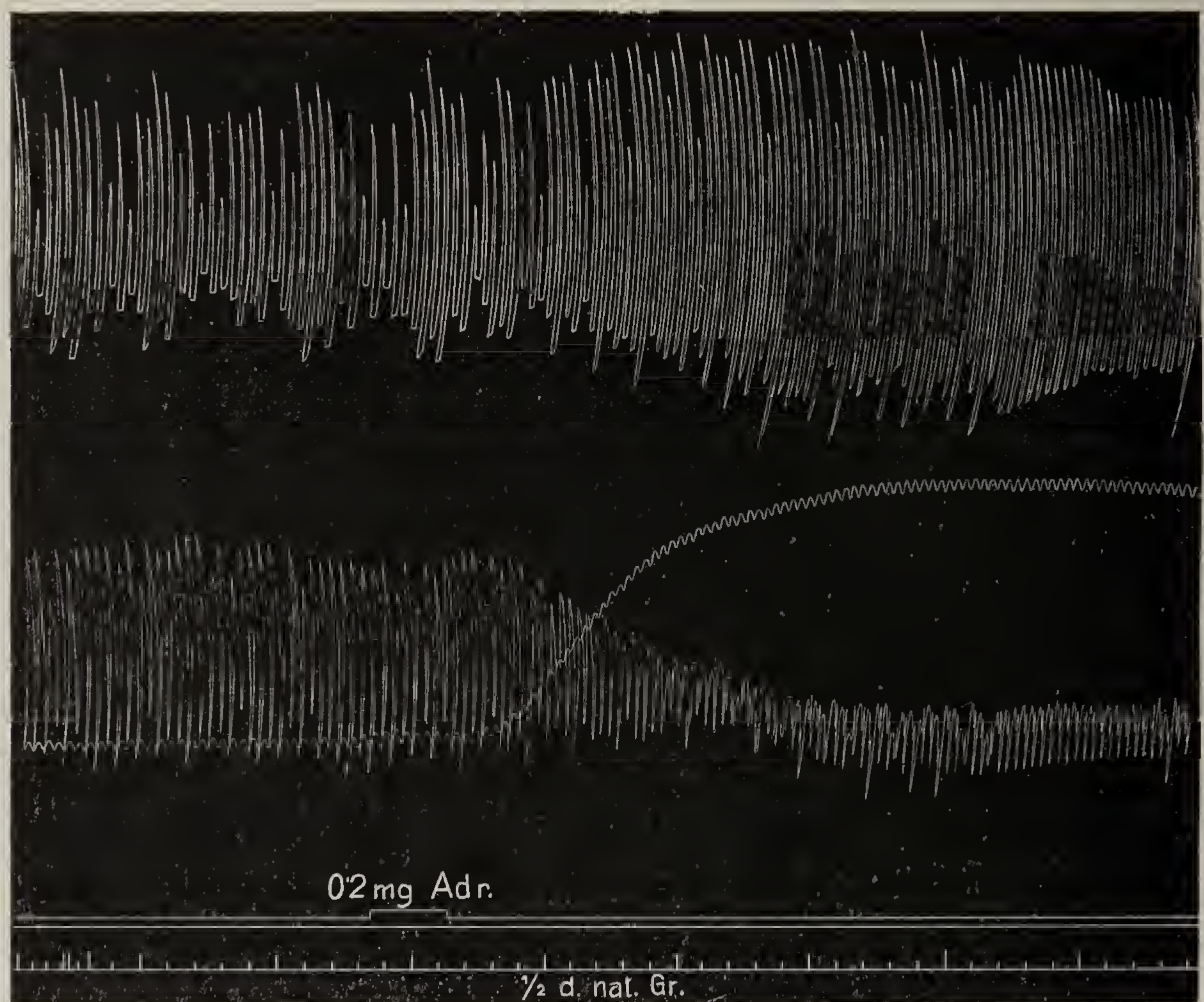
im Gegensatz zum Adrenalin an Streifen aus peripheren Gefäßen eine Verlängerung, an den Koronargefäßen eine Verkürzung, d. h. Verengerung hervorrufen. Eine Reihe von Substanzen wirkt auf beide Gefäße in gleichem Sinne, und zwar verengend, wie das Chlorbaryum, Kalziumsalze und Digitaliskörper oder erweiternd, wie Atropin, Ergotin und die Nitrite. Nach *Pal (h)* soll das Pilokarpin auf die Wand der Arteria coronaria, mesenterica und femoralis kontrahierend, auf die Arteria renalis erweiternd wirken.

Resümieren wir alle Erfahrungen über die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße, so berechtigen sie zu dem Schlusse, daß der Angriffspunkt des Adrenalins an den Gefäßen nicht in der Muskulatur selbst, sondern in jenen Apparaten liegt, welche mit den sympathischen Nervenendigungen in Verbindung stehen.

Das dem linksdrehenden Adrenalin der Nebenniere isomere d-Suprarenin entfaltet seine Wirksamkeit gleichfalls auf die sympathischen Nervenendigungen der Gefäße. *A. Fröhlich (b)* konnte den interessanten Befund erheben, daß das d-Suprarenin (in steigenden Dosen in Intervallen von mehreren Minuten bis zur Gesamtmenge von 13—40 *mg* intravenös injiziert) bei Katzen und Kaninchen einen Zustand herbeiführt, in welchem der Blutdruck auf die nachfolgende Injektion von Milligrammdosen des l-Suprarenins oder des natürlichen Adrenalins sich nicht mehr ändert. In diesem Stadium ist auch die Splanchnicusreizung ohne Einfluß auf den Blutdruck; Erstickung tötet das Tier ohne jede Steigerung des Blutdruckes. *Fröhlich* deutete diese Wirkung des d-Suprarenins dahin, daß die in großen Dosen ungiftige Substanz gewisse Bestandteile der Blutgefäßzellen nervöser oder muskulärer Natur besetzt und sie dadurch dem sonst so überaus wirksamen Adrenalin völlig unzugänglich macht. *Abderhalden, Kautzsch* und *F. Müller* konnten jedoch die Angabe von *Fröhlich* an Hunden nicht bestätigen und sind der Ansicht, daß bei seinen Resultaten eine relative Herzschwäche die ausschlaggebende Rolle gespielt haben dürfte. In neuerlichen Versuchen widerlegt *Fröhlich (e)* diesen Einwand, indem er am Herz-Plethysmogramm zeigt, daß im d-Suprareninzustande während und nach der nunmehr unwirksamen Adrenalininjektion die Herzkontraktionen völlig rhythmisch und äqual erfolgen. Das d-Suprarenin wirkt, wie die Volumregistrierung von Darm und Niere ergab, auf die Blutgefäße ebenso konstringierend, wie das Adrenalin. Das vollkommene Versiegen der Diurese und der Speichelsekretion weist gleichfalls auf einen intensiven Krampf der Gefäße hin. Ein solcher dürfte sich auch auf die Kapillaren erstrecken, denn in dem durch d-Suprarenin herbeigeführten Zustande wirkt Senföl auf die Bindehaut des Kaninchens nicht entzündungserregend. Überaus auffallend ist es, daß der Blutdruck trotz der Dauererregung der sympathischen Vasokonstriktoren nur wenig über die Norm ansteigt. Nebenbei bemerkt, manifestiert sich die Dauererregung der sympathischen Nervenendigungen durch das d-Suprarenin auch in einer maximalen Erweiterung der Pupille und in einem dauernden Erschlaffen der Harnblase der Katze.

Das Herz. Die Wirkung des Adrenalins auf das Herz tritt, wie wir bereits wissen, nur dann rein in Erscheinung, wenn die Nervenendigungen des hemmenden Vagus durch Atropin gelähmt sind. Bei intakten Vagis überwiegt die Verlangsamung des Herzschlages, welche zunächst als Folge des hohen arteriellen Blutdruckes zu betrachten ist. Aber auch die Durchtrennung der Vagi am Halse beseitigt nicht vollkommen die Tendenz des Herzens zur verlangsamten und von einzelnen arhythmischen Schlägen unterbrochenen Schlagfolge. Die Steigerung des Venendruckes, die Unmöglichkeit der vollkommenen Entleerung des Ventrikels gegen den hohen Druck erklärt zur Genüge die Pulsverlangsamung und die extrasystolische Arhythmie.

Fig. 112.

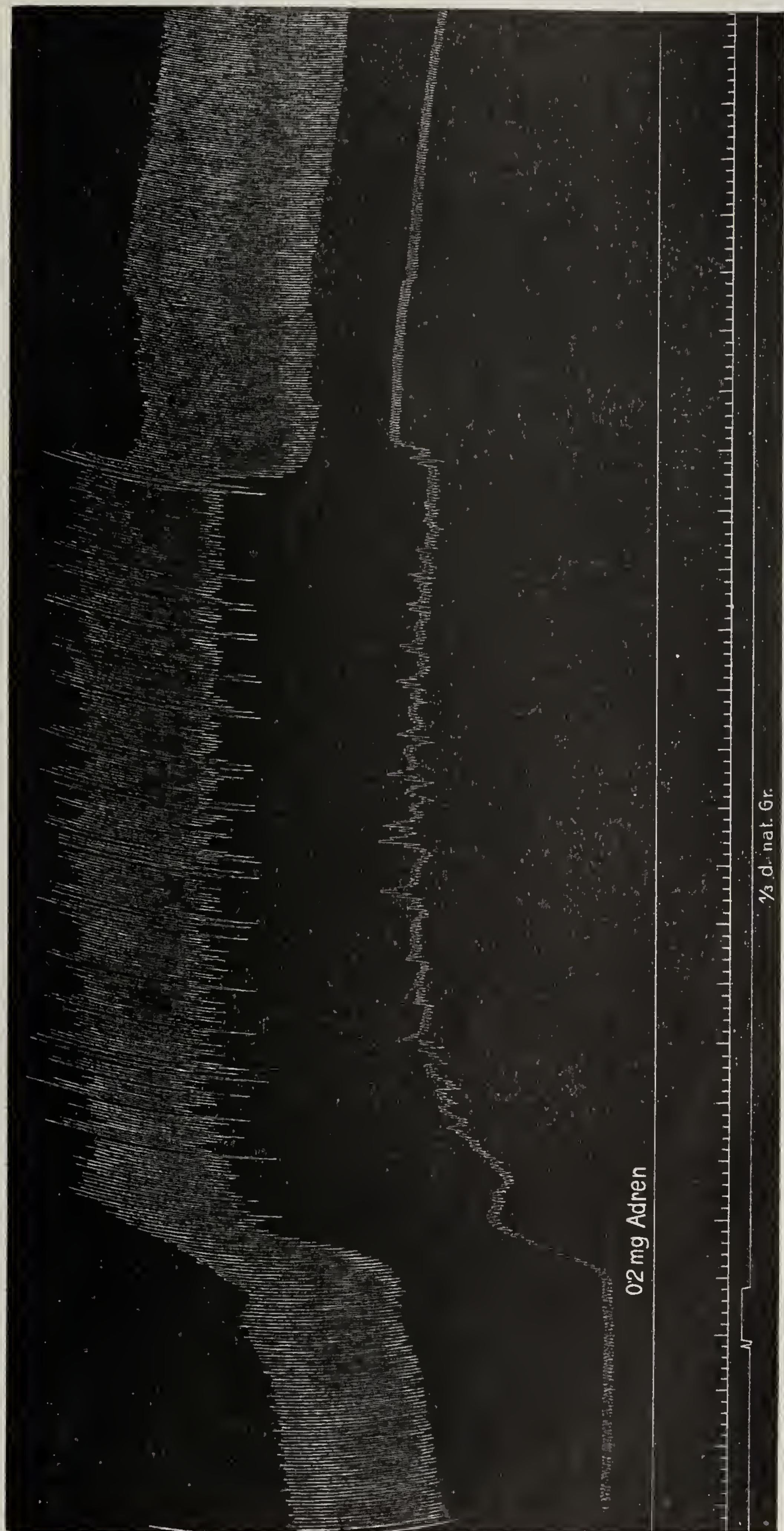


Adrenalinwirkung auf das Herz bei einer atropinisierten Katze. Registrierung des Blutdruckes (unterste Kurve), der Kontraktionen des linken Vorhofes (mittlere Kurve) und des linken Ventrikels (obere Kurve).

Erst nach Lähmung der herzhemmenden Vagusendigungen im Herzen durch Atropin kann man auch an dem in situ belassenen Säugetierherzen die eigentliche Adrenalinwirkung sehen. Es tritt hierbei zumeist eine weitere Beschleunigung der Kontraktionen und insbesondere eine Verstärkung der Kammersystolen ein, die man durch die Registrierung der Muskelkontraktionen (Fig. 112) und durch die Plethysmographie des Herzens (Fig. 113, 113 *a* und 114) zur Darstellung bringen kann. Diese Verstärkung der Herzaktion ist nicht etwa die Folge der beim hohen arteriellen Druck gebesserten Zirkulationsverhältnisse, sondern durch eine direkte Einwirkung der Substanz auf das Herz selbst hervorgerufen. Am tief chloralisierten Tiere, bei dem die Herztätigkeit eine sehr starke Abschwächung erfahren hat oder bereits zum Stillstand gekommen ist, kann man durch intra-

venöse Injektion von Nebennierenextrakt eine Wiederbelebung erzielen, so daß das Herz zunehmend kräftigere und raschere Kontraktionen ausführt,

Fig. 113.



Adrenalinwirkung auf das Katzenherz. Untere Kurve Blutdruck, obere Kurve Plethysmogramm des Herzens. Bei der Marke 0·2 *mg* Adrenalin intravenös. Mit der Drucksteigerung und Pulsverlangsamung tritt eine Blähung des Herzens auf, welche bei dem spontan einsetzenden Sistieren der Vagusreizung größtenteils schwindet. Nunmehr ist bei regelmäßiger und beschleunigter Schlagfolge das Schlagvolumen vergrößert. Fortsetzung in Fig. 113 *a*.

der bis zur Abszisse gesunkene Blutdruck wieder ansteigt und bei Wiederholung der Injektion das Herz längere Zeit in guter Tätigkeit erhalten bleibt. Einen

gleichen Effekt erzielt man bei der Vergiftung mit Kalisalzen, welche zum diastolischen Stillstande führende typische Herzgifte sind *(Gottlieb) (c)*.

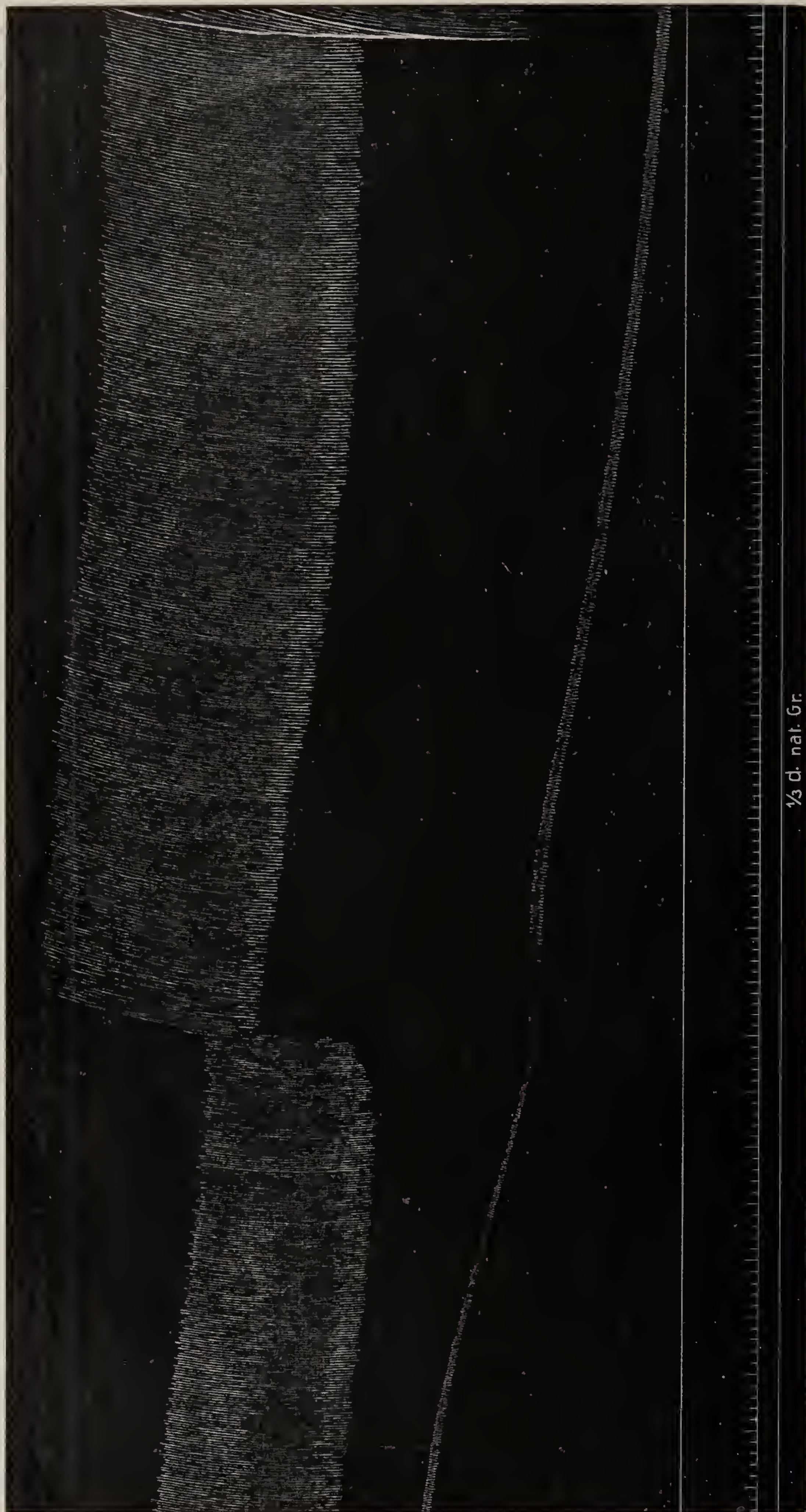


Fig. 113 *a*.

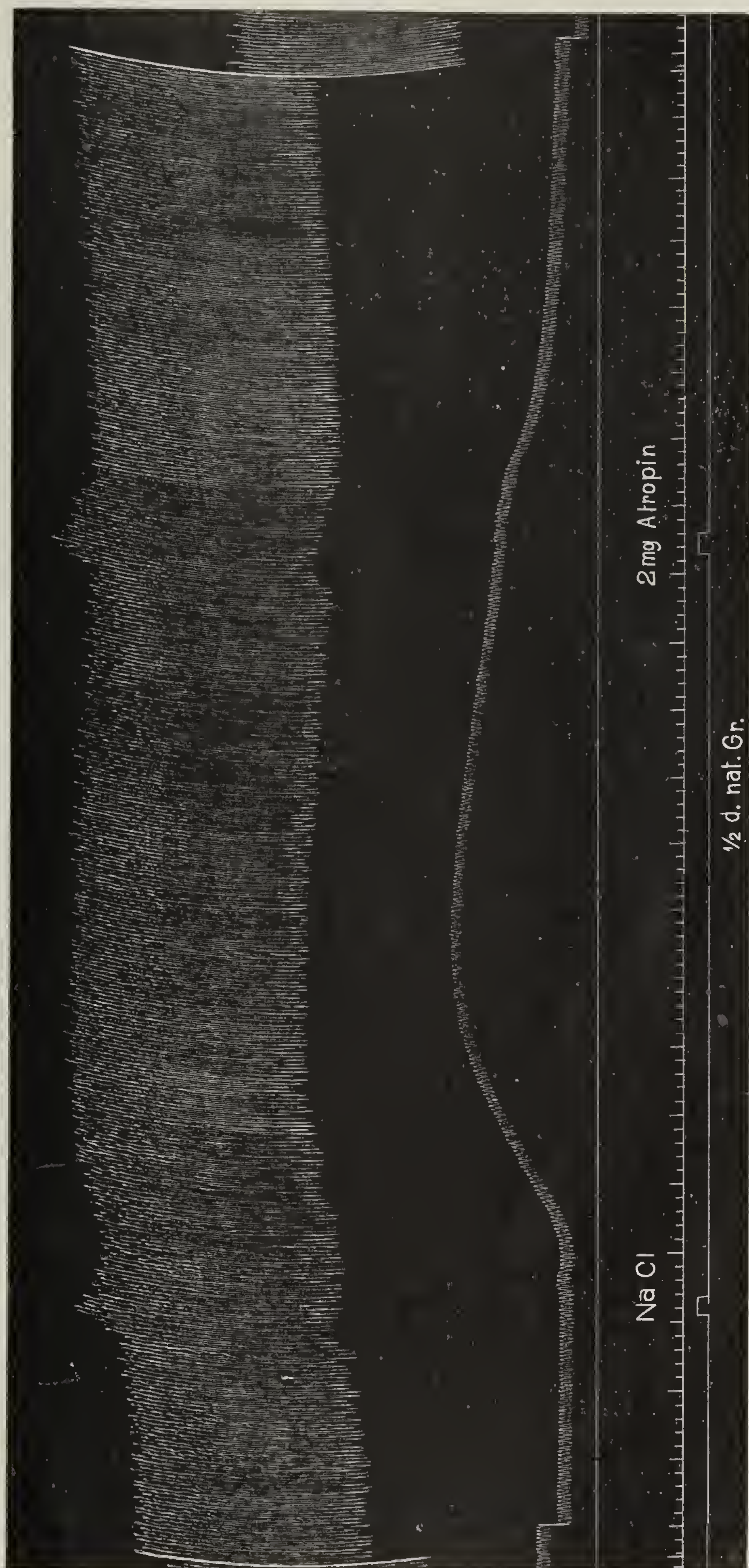
Fortsetzung der Fig. 113. Bei sinkendem Drucke nimmt das Schlagvolumen allmählich ab. Eine vorübergehende Arhythmie bedingt wieder Blähung des Herzens; dann regelmäßige Schlagfolge mit vergrößertem Schlagvolumen.

Die Wiederbelebung des Herzens, die Beschleunigung und Verstärkung seiner Kontraktionen durch Adrenalin bildet zweifellos mit einen wichtigen Faktor der bereits besprochenen analeptischen Wirkung dieser Substanz

bei den durch Gefäßlähmung oder temporäre Herzschwäche bedingten Kollapszuständen.

Die Herzwirkung des Adrenalins kann auch am ausgeschnittenen überlebenden Herzen demonstriert werden. *Oliver* und *Schaefer* fanden, daß das Nebennierenextrakt am isolierten und mit physiologischer Kochsalzlösung durchströmten Froschherzen, wenn es still steht, spontane Kontraktionen hervorruft, und am schwach schlagenden Herzen eine Verstärkung und Beschleunigung des Rhythmus, Regularisierung der Kontraktionen und Verschwinden etwaiger Gruppenpulse bedingt.

Fig. 114.

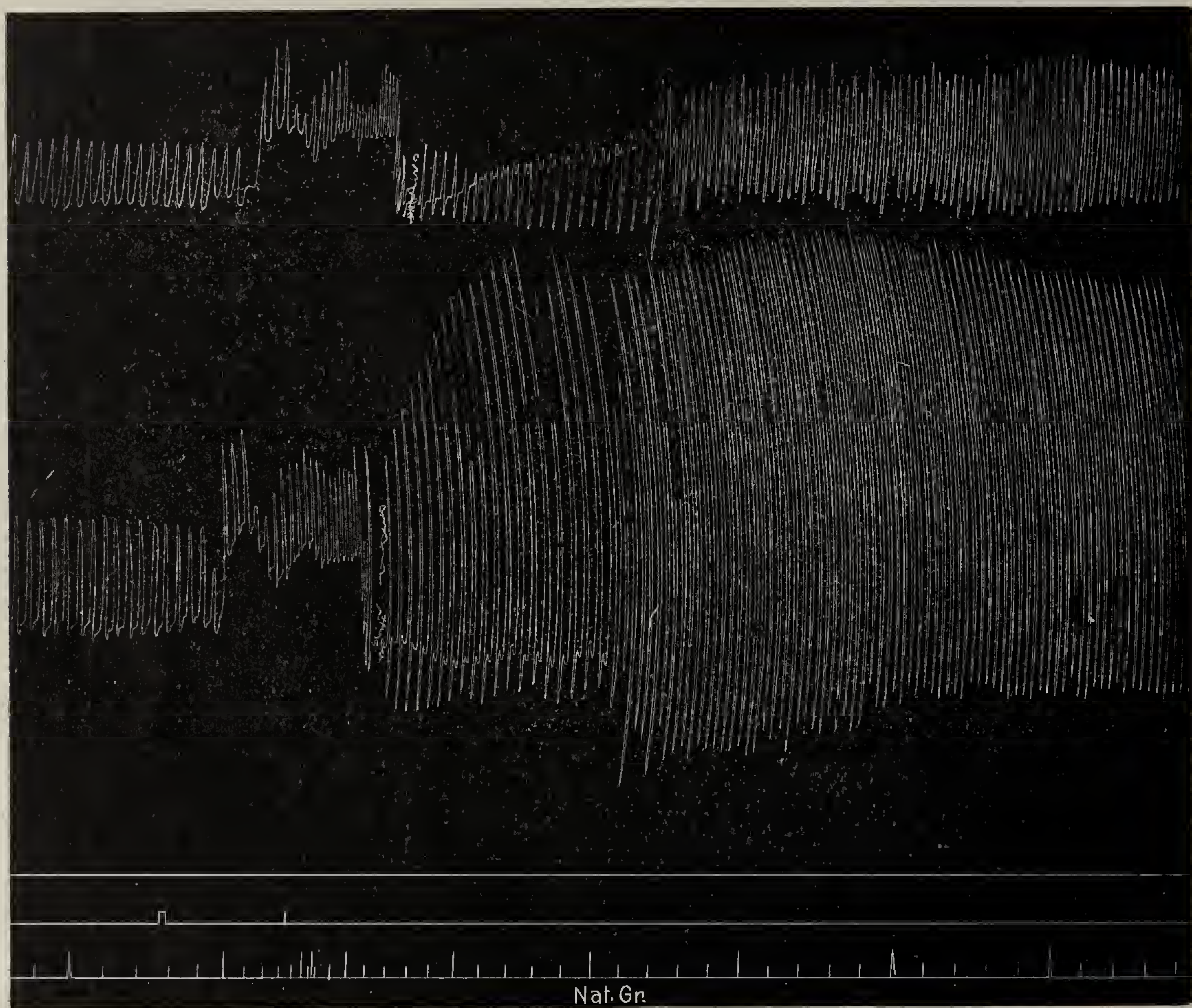


Wirkung einer minimalen Adrenalinmenge auf das Katzenherz. Fortsetzung des Versuches von Fig. 113 *a*. Bei Na Cl Injektion von 1 cm^3 Kochsalzlösung, durch welche das in der Injektionskanüle zurückgebliebene Adrenalin in die Blutbahn geschwemmt wird. Druckanstieg und Vergrößerung des Schlagvolumens. Später 2 *mg* Atropin.

Am isolierten, nach der *Langendorff*schen Methode durchströmten Säugetierherzen tritt der tonisierende Einfluß des Adrenalins in einer Beschleunigung und mächtigen Verstärkung der Kontraktionen deutlich in Erscheinung *(Gottlieb, Hedbom, Braun* und *Mayer, Cleghorn)* (Fig. 115). Die nach längerer Absperrung der Speisungsflüssigkeit eintretende oder durch lähmende Herzgifte herbeigeführte Abschwächung der Herztätigkeit läßt sich durch Adrenalinzufuhr immer wieder beheben, erst bei längerer Ein-

wirkung dieser Substanz beobachtet man Gruppenbildung und Frequenzabnahme als Zeichen der herabgesetzten Tätigkeit des Herzens. Auch am isolierten Herz-Lungenkreislaufe nach *Hering-Bock* läßt sich die Pulsbeschleunigung und die Vergrößerung der Herzkontraktionen nach Adrenalin konstatieren. Nach *Cleghorn* soll auf Adrenalin auch an ganglienfreien Streifen der Herzmuskulatur eine Verstärkung und Beschleunigung der Kontraktionen auftreten.

Fig. 115.



Überlebendes Katzenherz nach *Langendorff*. Untere Kurve rechter, obere Kurve linker Ventrikel. Die Injektion von Adrenalin (bei der Marke) erzeugt eine starke Vergrößerung und zunehmende Vermehrung der Kontraktionen.

Gottlieb (c) hat am ausgeschnittenen Froschherzen festzustellen gesucht, ob die Nebennierenextrakte auf die Muskulatur des Herzens oder auf die Ganglien einwirken. Die durch die erste *Stannius*sche Ligatur (zwischen Sinus und Vorhof) zum Stillstand gebrachte Herzkammer wird durch die Injektion einer geringen Menge von Nebennierenextrakt in der gleichen Weise zur rhythmischen Kontraktion gebracht, wie durch die zweite *Stannius*sche Ligatur (in der Atrioventrikularfurche). Nach dem Anlegen der zweiten *Stannius*schen Ligatur steht aber die nunmehr ganglienfreie Herzkammer auch nach der Nebennierenextraktinjektion still und antwortet auf eine

mechanische Reizung nur mit einer Kontraktion. Auf Grund dieser Versuche gelangte *Gottlieb* zur Ansicht, daß das Nebennierenextrakt ein energisches Reizmittel für die motorischen Ganglien des Ventrikels bildet.

In neuerer Zeit wurde die Frage, ob die Adrenalinwirkung am Herzen eine direkte muskuläre Aktion darstellt oder ob es sich hierbei um eine Beeinflussung von Endigungen sympathischer Nerven handelt, welche auf den Bahnen der Nervi accelerantes zum Herzen ziehen, vielfach diskutiert. Für die letztere Annahme werden die nachfolgenden Beweise angeführt:

Nach *Elliott (c)* kann eine Herzwirkung des Adrenalins nicht bei allen Tierarten beobachtet werden. Das Herz der wirbellosen Tiere, beispielsweise das Krebsherz, scheint auf Adrenalin gar nicht zu reagieren. Nach den Untersuchungen von *Gaskell* hat im Herzen der Schildkröten und Vögel nur der Vorhof eine Verbindung mit verstärkenden (augmentatorischen) Fasern, während die Ventrikel weder mit beschleunigenden noch mit hemmenden Fasern versorgt sind. Bei der Schildkröte konnte *Elliott* feststellen, daß durch das Adrenalin nur die Vorhofkontraktionen verstärkt und beschleunigt werden, während die Kammer unbeeinflußt bleibt. Am unversehrten Herzen übernimmt wohl der Ventrikel den beschleunigten Rhythmus, doch seine Zusammenziehungen sind hierbei verkürzt. Bei den Vögeln wird das ausgeschnittene Herz (der Taube) mächtig erregt, wenn der Durchspülungsflüssigkeit Adrenalin zugesetzt wird. Nach Abtrennung der Vorhöfe bleibt die Schlagfolge des Ventrikels noch einige Zeit erhalten, doch kann das Adrenalin am Ventrikel keine weitere Änderung hervorrufen, während Vorhofstücke auf das Adrenalin noch mit beschleunigtem Kontraktionsrhythmus antworten. Im allgemeinen reagieren die mit sympathischen Nerven besser oder ausschließlich versorgten Anteile des Herzens, nämlich die Vorhöfe, besser auf das Adrenalin, als die Herzkammern.

Am Fischherzen erzeugt das Nebennierenextrakt, wie ich an meinen im Jahre 1899 aufgenommenen Kurven der Herztätigkeit von Torpedo ersehen kann, eine deutliche Verstärkung der Kontraktionen des Ventrikels. Der Rhythmus wird an dem in situ befindlichen Herzen eher verlangsamt. Der aus einer Kiemenarterie verzeichnete Blutdruck steigt hierbei auf nahezu das Doppelte an. Den gleichen Wirkungseffekt hatten auch Extrakte aus den Suprarenalkörpern derselben Tierart.

In letzter Zeit konnten *Gatin-Gruzewska* und *Maciag* am isolierten Froschherzen feststellen, daß das Herz der Kaltblüter gegen das Adrenalin viel weniger empfindlich ist und in erster Reihe mit einer Vergrößerung der Systolen-Amplituden, dann auch mit Verlangsamung des Rhythmus reagiert, während das Kaninchenherz schon auf minimale Dosen mit einer Beschleunigung und Verstärkung der Kontraktionen antwortet.

Die Einwirkung des Adrenalins auf das embryonale Herz scheint davon abhängig zu sein, ob dieses bereits eigene sympathische Nervenelemente besitzt. *Scott-Macfie* fand, daß das Herz des 2—3tägigen Hühnerembryo durch Nebennierenextrakt in seinen Bewegungen nicht beeinflußt wird. Nach *Kuliabko* ist das Herz menschlicher Foeten nur wenig empfind-

lich für Adrenalin. Ich konnte feststellen, daß das embryonale Herz des Hühnchens gegen Adrenalin noch unempfindlich ist zu einer Zeit, in welcher die Gefäße der Area vasculosa bereits in der deutlichsten Weise zur Kontraktion gebracht werden. Am 5.—7. Tage, wenn bereits eine Einwanderung sympathischer Nervenelemente stattgefunden hat und das Vorhandensein einer nach den biologischen Reaktionen als Adrenalin zu betrachtenden Substanz in den Extrakten von Hühnerembryonen nachzuweisen ist, reagiert auch das Herz auf Adrenalin deutlich mit Beschleunigung der Schlagfolge und einzelnen arhythmischen Schlägen.

Für die Feststellung des Angriffspunktes des Adrenalins am Säugetierherzen kommt den Versuchen von *Dixon (c)* mit Apokodein eine ausschlaggebende Bedeutung zu.

Das Apokodein bewirkt am Herzen zunächst eine Lähmung der hemmenden Vagusendigungen. In dieser Phase wirkt das Adrenalin auf das Herz ebenso wie auf ein durch Atropin seiner Vagushemmung beraubtes Herz; es erzeugt eine Beschleunigung und Volumsvergrößerung der Herzschläge. Durch die Zufuhr weiterer Apokodeindosen können aber beide Effekte des Adrenalins am Herzen vernichtet werden. Die früher durch Adrenalin bedingte Beschleunigung der Herzschläge (von 93 auf 211 in der Minute) ist kaum mehr angedeutet (93 auf 101), nach einer weiteren Apokodeindosis tritt sogar eine Verlangsamung (auf 87 Schläge) ein. Selbst große Adrenalindosen können nunmehr weder eine Beschleunigung, noch eine Verstärkung der Systolen hervorrufen. Das Apokodein erzeugte nämlich eine Lähmung jener akzeleratorischen sympathischen Nervenendigungen, auf welche das Adrenalin erregend einwirkt.

Die Wirkung des Adrenalins am Herzen scheint demnach in einer Erregung jener sympathischen Nervenendapparate zu bestehen, deren Funktion eine Förderung der Herztätigkeit ist.

In demselben Sinne sprechen die Ergebnisse der Untersuchung der Herztätigkeit mit Hilfe des Saitengalvanometers.

R. H. Kahn (e) sah am Elektrokardiogramm als Folge der intravenösen Adrenalininjektion eine Reihe von Erscheinungen eintreten, welche zum Teil auch bei starker künstlicher Vagusreizung zu erzielen sind. Hierher gehören die Verlängerung der Übergangszeit, Blockierung der Erregungsleitung, automatische und abgeschwächte Kammerschläge. Das den Herzunregelmäßigkeiten nach Adrenalin Typische aber sind längere Reihen dissoziierter Vorhof- und Ventrikelschläge, wobei letztere ein ganz normales Kammerelektrogramm liefern. Nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung entfallen alle diese Störungen und es tritt die Blutdrucksteigerung ohne wesentliche Änderung der Form des Elektrokardiogrammes rein hervor.

Wie *Rothberger* und *Winterberg (b)* zeigen konnten, verändert das Adrenalin das Elektrokardiogramm in derselben Weise, wie die faradische Reizung beider Nervi accelerantes. Diese Veränderungen treten erst nach beiderseitiger Vagotomie und deutlicher noch nach völligem Wegfall des Akzeleranstonus (beiderseitige Durchtrennung der Accelerantes) in Er-

scheinung und bestehen in einer beträchtlichen Zunahme der Frequenz der Herzschläge, im Wiederauftreten, beziehungsweise in einer Vergrößerung der Vorhofzacke P und der Nachschwankung T und in einem Kleinerwerden der R-Zacke. Das Elektrokardiogramm stimmt bis in die kleinsten Details mit jenem überein, welches man bei gesunden Menschen nach schwerer körperlicher Arbeit antreffen kann. Die im Elektrokardiogramm sichtbare Adrenalinwirkung ist nicht die Folge der Drucksteigerung, sondern einer spezifischen Reizung der Sympathicusendungen im Herzen.

Verdauungskanal. Ausgeschnittene Streifen glatten Muskelgewebes aus dem Oesophagus oder Magen des Frosches, welche in frischem Zustande einen bedeutenden Tonus besitzen, erschlaffen und ihre spontanen Kontraktionen sistieren, wenn sie mit Nebennierenextrakt benetzt werden, und sind nunmehr auch für den elektrischen Reiz weniger ansprechbar *[Boruttau (a), Botazzi (b)]*. Die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die rhythmischen Kontraktionen des Magenringes vom Frosch oder Aal tritt schon bei einer Verdünnung von $1:10^{-6}$ ein *(O. B. Meyer) (a)*.

Beim Kaninchen sah *Langley (c)* nach intravenöser Injektion eine rasch einsetzende Erschlaffung der Kardia, welche zum Abflusse einer im Oesophagus befindlichen Flüssigkeit führte. Niemals trat eine Kontraktion der Oesophagusmuskulatur ein, ja die spontan vorhandenen Kontraktionen verschwanden. Die Adrenalinwirkung steht im Gegensatz zur Wirkung des Vagus, denn die periphere Vagusreizung bewirkt eine Kontraktion des Magensphincters. Am bloßgelegten Magen ist eine Hemmung der spontanen Bewegung durch Adrenalin wahrzunehmen. Nach Aufhören der Kardia-Erschlaffung tritt eine rhythmische Magenkontraktion ein, so daß der Erfolg des Nebennierenextraktes dem einer Splanchnicusreizung gleichkommt. Auch *Elliott (c)* konnte zeigen, daß die spontanen Bewegungen des Magens durch die Reizung des Splanchnicus und durch Adrenalin in gleicher Weise gehemmt werden, und die ganze Muskulatur zur Erschlaffung gebracht wird, während die Vagusreizung eine Kontraktion des Magens und peristaltische Bewegungen hervorruft. Der Sphincter pylori wird (beim Kaninchen) durch Adrenalin ebenso zur Kontraktion gebracht, wie durch Splanchnicusreizung.

Am überlebenden künstlich durchbluteten *(Salvioli)* oder nach der Methode von *Magnus* untersuchten Dünndarm der Katze erzeugt das Adrenalin eine starke Erschlaffung des Tonus und ein Verschwinden der Pendelbewegungen *(Kuliabko* und *Alexandrowitsch)*. *Hoskins (e)* benützt das isolierte, in körperwarmer Ringerlösung überlebende Darmstück des Kaninchens zum quantitativen Nachweise des Adrenalins. Die Hemmung der peristaltischen Bewegung tritt bei einer Verdünnung von 1 : 30 Millionen, unter günstigen Bedingungen sogar noch bei Verdünnungen von 1 : 400—500 Millionen ein. Bei Verwendung von Verdünnungen, die unterhalb des Wertes für die hemmende Wirkung lagen, konnte eine Steigerung der Darmbewegung und des Tonus nachgewiesen werden (z. B. Hemmung bei 1 : 500 Millionen und Förderung bei 1 : 1000 Millionen).

Isolierte Darmstücke dürften sich zum Adrenalinnachweise im Blutserum besonders gut eignen, da das normale Serum nicht wie das Adrenalin Tonushemmung, sondern vielmehr eine Tonussteigerung erzeugt.

Am Darm des lebenden Tieres bewirkt Nebennierenextrakt *[Ott, Boruttau, Pal (f)]* ein Absinken des Tonus und einen Stillstand der automatischen Bewegungen. Die Pendelbewegungen beginnen schon etwa nach 5 Minuten wieder, die Peristaltik etwas später. Auf die Tonusabnahme folgt zuweilen eine Tonussteigerung analog den Verhältnissen bei den Blutgefäßen, wo auf die Konstriktion eine sekundäre Dilatation folgt.

Die hemmende Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Dickdarm ist noch ausgesprochener. Beim Kaninchen erzeugt dasselbe eine Erschlaffung des Sphincter ani internus und ein Erblassen der Schleimhaut. Bei der Katze und beim Hunde tritt eine Kontraktion des Sphincter in derselben Weise ein, wie durch Reizung der sympathischen Fasern bei diesen Tieren.

Die Identität zwischen Adrenalin- und Sympathicuswirkung läßt sich am ganzen Verdauungskanal nachweisen. Mit Ausnahme der drei Sphincteren, des pylorischen, des ileocoecalen und des inneren Analsphincters, welche sich kontrahieren, tritt überall eine Erschlaffung ein.

Diese Übereinstimmung bleibt, trotzdem die Innervationsverhältnisse sich ändern, auch am Darm der Vögel und Amphibien erhalten. Der Oesophagus des Frosches und der Schildkröte erschlafft, der Magen kontrahiert sich auf Adrenalin ebenso, wie auf Sympathicusreizung. Beim Huhn bewirkt das Adrenalin eine tonische Kontraktion des Duodenums und zum Teile des übrigen Dünnndarmes, während der Dickdarm erschlafft und nur der Ileocoecal- und der innere Analsphincter sich verengen. Der Vagus hat eine entgegengesetzte Wirkung, während der Reizerfolg der spinalen Wurzeln des Sympathicus mit der Adrenalinwirkung übereinstimmt.

An der **Harnblase** beobachtete *Lewandowsky (b)* nach intravenöser Nebennierenextraktinjektion eine in der Abnahme des Binnendruckes sich manifestierende Erschlaffung des Detrusor. *Langley (c)* fand an der Harnblase dieselbe Wirkung, welche durch Reizung des Ganglion mesentericum inferius oder des Nervus hypogastricus hervorgerufen werden kann. Bei lokaler Applikation tritt zuerst mit der Anämie eine lokale Kontraktion der Harnblase ein, die aber von einer Erschlaffung gefolgt ist.

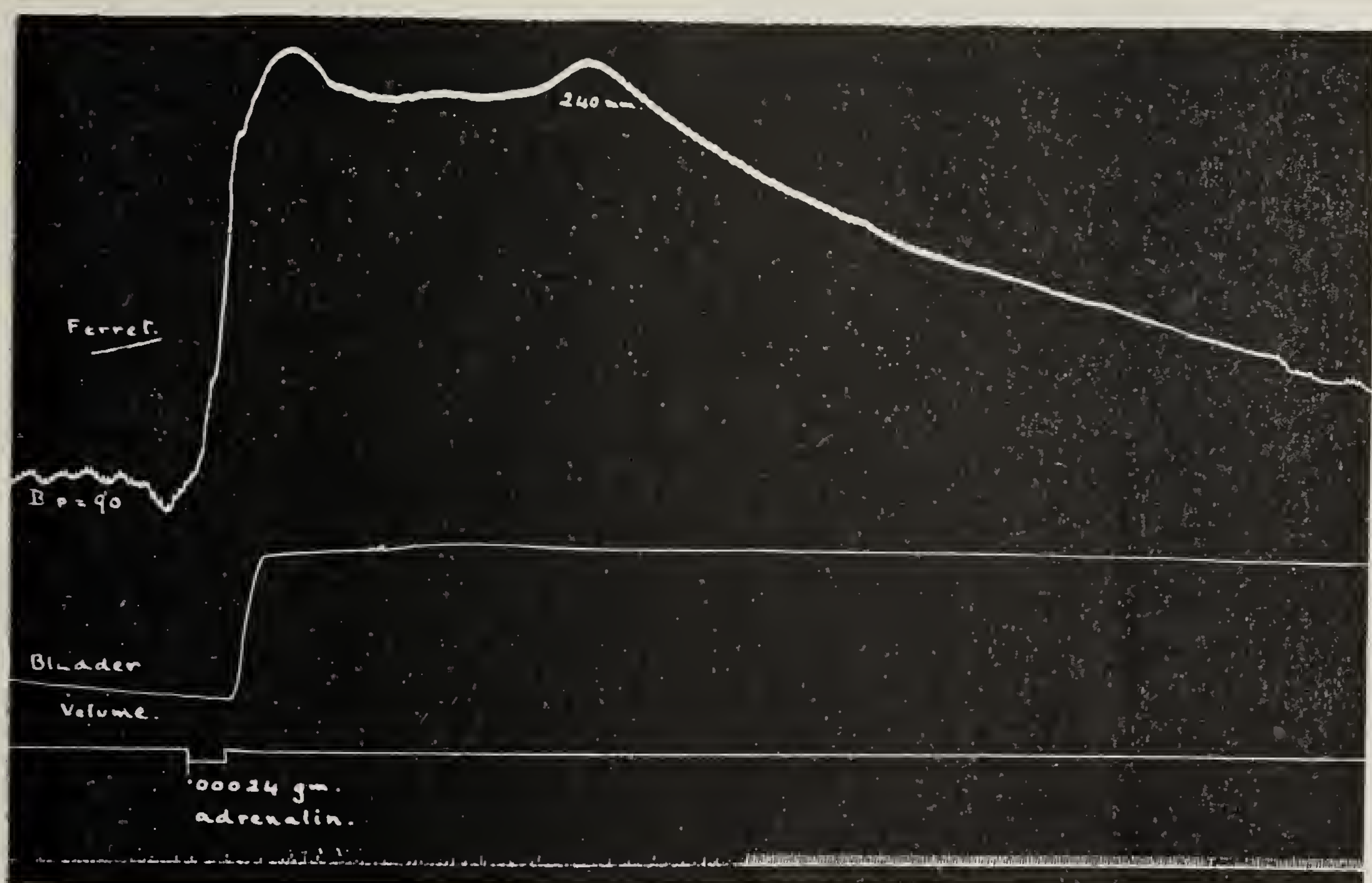
Elliott (c) untersuchte die Innervation der Harnblase und Urethra bei verschiedenen Säugern und fand, daß die Wirkung des Adrenalins auf die Muskulatur des Harntraktes überall mit der sympathischen Innervation übereinstimmt.

Bei allen Säugern ziehen zur Harnblase sympathische Fasern von lumbalen Nervenwurzeln auf dem Wege des Nervus hypogastricus und autonome Fasern von den sakralen Wurzeln im Nervus pelvicus (errigens). Bei der Katze führt die elektrische Reizung des Hypogastricus nach einer kurzen, vor allem die Basis betreffenden Kontraktion zu einer erheblichen Relaxation der Harnblase und zu einer starken Kontraktion der Urethra. Intravenöse Injektion von Adrenalin bedingt sofort eine kurze Kontrak-

tion des Harnblasengrundes und der Urethra und eine vollkommene Erschlaffung des Harnblasenkörpers. Während der Adrenalinhemmung bewirkt die Reizung des Nervus pelvicus keine Kontraktion.

Beim Affen (Macacus rhesus) wird die Harnblase durch Hypogastricusreizung und Adrenalin in der gleichen Weise schwach zum Erschlaffen gebracht. Beim Kaninchen bewirkt Hypogastricusreizung einen geringen Anstieg des Blaseninnendruckes und Kontraktion der Urethra. Die gleiche Wirkung hat auch das Adrenalin. Die Harnblase des Meerschweinchens, Igels und der Ratte reagiert nicht auf Adrenalin. Beim Hunde ist vom Hypogastricus aus nur eine geringe Kontraktion des Blasengrundes zu erzielen

Fig. 116.



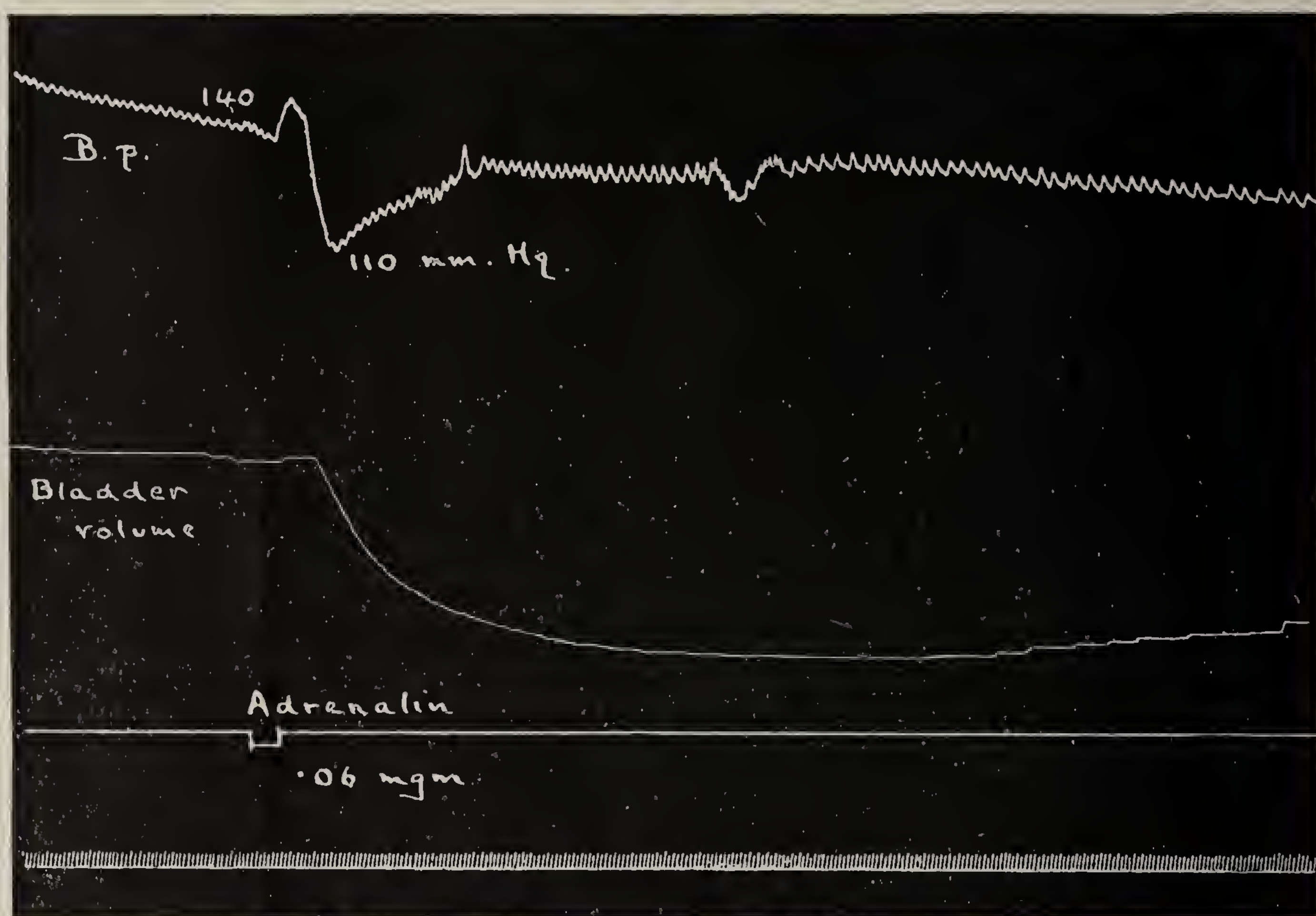
Adrenalinwirkung auf die Harnblase des Frettchens. Nach *Elliott*. Obere Kurve: Blutdruck, untere Kurve: Blasenvolumen bei konstantem Druck von 20 *cm* Wasser verzeichnet. Nervus vagus, pelvicus und Nervi hypogastrici durchschnitten. Bei der Marke Injektion von 0·24 *mg* Adrenalin; mit der Blutdrucksteigerung tritt eine Blasenkontraktion ein, welche 15 Minuten anhält.

und die Harnblasenmuskulatur wird ebensowenig beeinflußt. Beim Frettchen (Mustelus putorius, var. domestica) führt die Reizung des Hypogastricus zu einer vollständigen Kontraktion der Harnblase. Bei diesem Tier erfolgt auffallenderweise die motorische Innervation der Blase auf dem Wege des Sympathicus und die hemmende durch sakralautonome Fasern. Eine kleine Adrenalindosis intravenös führt gleichfalls zu einer mächtigen und anhaltenden Kontraktion der Harnblase dieses Tieres (Fig. 116). Nach einer Vergiftung mit Mutterkornsubstanzen bewirkt Adrenalin ebenso, wie die Hypogastricusreizung eine Erschlaffung der Blase (Fig. 116*a*). Die Ureteren werden weder durch den Sympathicus noch durch Adrenalin in ihren auffallend intensiven peristaltischen Bewegungen beeinflußt. Die Blase von Herpestes mungo

reagiert trotz der Verwandtschaft dieser Viverride mit den Musteliden nicht auf Adrenalin. Die Harnblase der Ziege und der indischen Zibetkatze (Viverra zibetha) verhält sich genau so wie die des Frettchens.

Durch diese differenten Verhältnisse bei der Blaseninnervation der verschiedenen Säuger wird klar gezeigt, daß das Adrenalin auch Hemmungswirkungen auf glatte Muskeln entfalten kann, wenn diese Muskeln vom Sympathicus hemmend beeinflußt werden. Diese Muskelhemmung durch Adrenalin ist unabhängig von der durch diese Substanz hervorgerufenen Anämie, denn bei der Katzenblase fehlt die letztere nahezu vollständig

Fig. 116 *a*.



Adrenalinwirkung auf die Harnblase des Frettchens nach 30 *mg* Chrysotoxin. Nach *Elliott*. Obere Kurve: Blutdruck; untere Kurve: Blasenvolumen bei konstantem Druck von 20 *cm* Wasser verzeichnet. Nervus vagus, pelvicus und Nervi hypogastrici durchschnitten. Bei der Marke 0·06 *mg* Adrenalin intravenös.

und doch ist die Muskelerschlaffung auch bei direkter lokaler Applikation an jedem Punkte wahrzunehmen.

Daß die spezifische Adrenalinwirkung auf einzelne Gewebe von der Anämie unabhängig ist, zeigt sich übrigens auch am Herzen, wo diese Substanz die Koronargefäße nicht beeinflußt, aber den Rhythmus und die Kontraktionsstärke erheblich vermehrt. Auch an einem ausgeschnittenen überlebenden Darmstücke ist die direkte, von der Blutversorgung unabhängige Wirkung des Adrenalins (Erschlaffung und Sistieren der Spontanbewegungen) nachzuweisen.

Die äußeren Genitalorgane werden nach intravenöser Nebennierenextraktinjektion blaß und kontrahieren sich in analoger Weise, wie bei der Reizung des lumbalen Sympathicus *(Langley* und *Anderson).* Das Verhalten der Tunica dartos des Hodens ist ein anderes; sie kontrahiert sich auf Nebennierenextrakt nicht. Nach *Lieben (b)* bewirkt die intravenöse Adrenalininjektion eine Erschlaffung der Tunica dartos.

An den **inneren Genitalorganen** beobachtete *Langley* als Erster eine starke Kontraktion und hochgradige Anämie der Uterushörner und der Vagina beim Kaninchen und bei der Katze, bei männlichen Tieren eine Kontraktion des Vas deferens schon nach geringen intravenösen Nebennierenextraktdosen.

Die mächtige Einwirkung des Adrenalins auf den Uterus gehört mit zu den schönsten und auffallendsten Phänomenen, welche diese merkwürdige Substanz im Organismus hervorruft. Das Erblassen und die Kontraktion ist schon am virginalen Uterus des Kaninchens deutlich zu sehen, geradezu imposant erscheint aber die Uteruskontraktion und Anämie, wenn man das Organ beim schwangeren oder puerperalen Tier im Kochsalzbade beobachtet. Man sieht nach der intravenösen Adrenalininjektion eine so hochgradige Anämie und Kontraktion der Gebärmutter, wie man sie durch keine andere Substanz hervorrufen kann. Die Registrierung der Uterusbewegungen (Fig. 117)

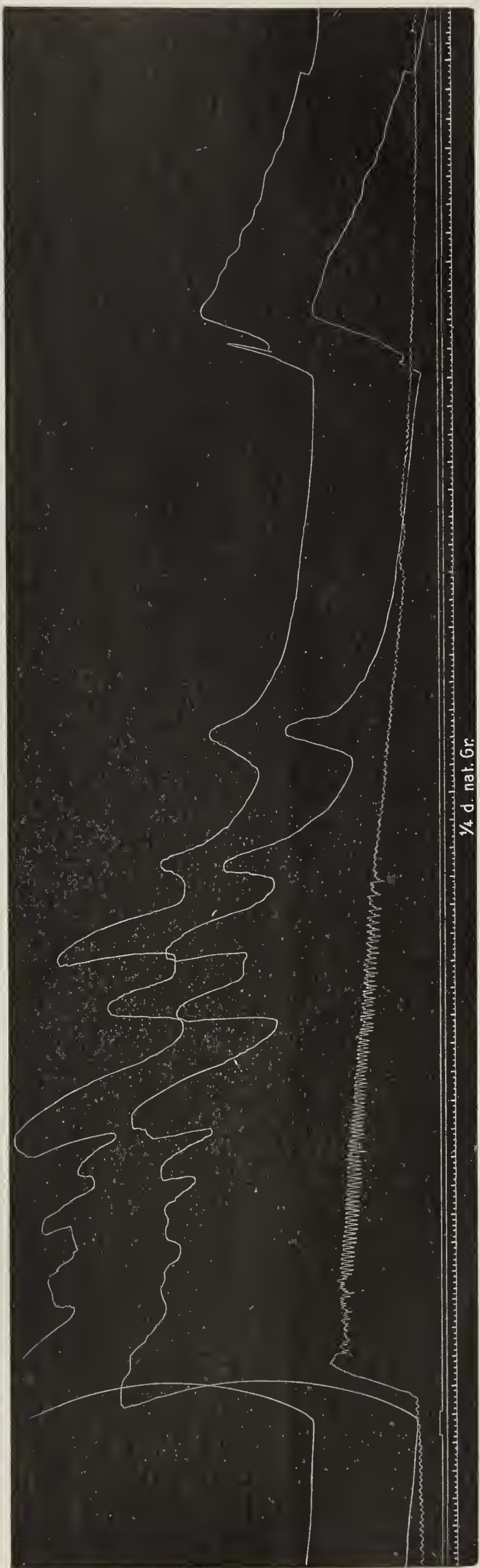


Fig. 117. Adrenalinwirkung auf den graviden Uterus des Kaninchens. Kochsalzbad. Suspensionskurven beider Uterushörner. Bei der Marke 0·2 *mg* Adrenalin intravenös.

zeigt, daß mit dem Anstieg des Blutdruckes eine tonische Kontraktion beider Uterushörner eintritt, welche dann von rasch aufeinander folgenden, kleineren Kontraktionswellen begleitet ist, die erst nach der Rückkehr des Druckes zum Ausgangsniveau aufhören. Zuweilen folgen noch weitere Kontraktionen.

Bei schwangeren Tieren sah ich wiederholt nach intravenöser Adrenalininjektion eine Frühgeburt eintreten. Erzeugt man bei Tieren in der letzten Periode der Schwangerschaft eine künstliche Frühgeburt, die nach meinen Erfahrungen von schweren, mitunter kaum stillbaren Blutungen gefolgt ist, so kann man durch intravenöse Injektion von 0·1 *mg* Adrenalin eine prompte Stillung dieser Blutung erzielen. Durch die direkte Inspektion überzeugt man sich, daß durch das Adrenalin eine hochgradige Kontraktion der Uterusmuskulatur, sowie der Gefäße bewirkt wurde, wodurch das Aufhören der Blutungen genügend erklärt ist. Durch das Adrenalin werden übrigens nicht nur Kontraktionen des Uterus ausgelöst, sondern es wird auch die Erregbarkeit des Organs so stark gesteigert, daß nunmehr früher unwirksame direkte oder nervöse Reize Kontraktionen auslösen.

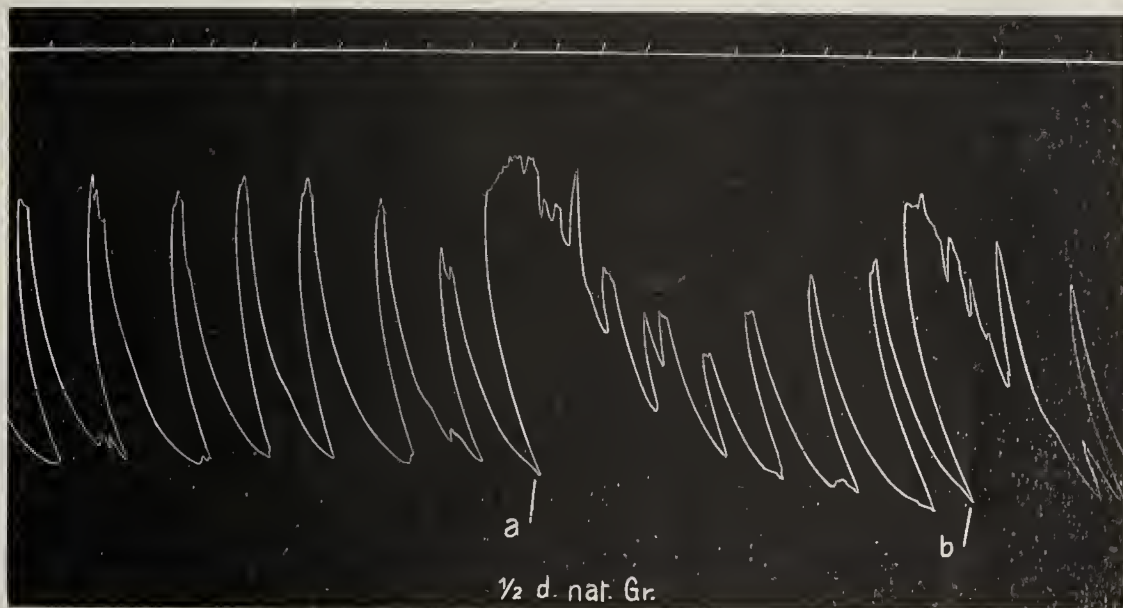
Die spezifische Einwirkung des Adrenalins auf die Uterusmuskulatur wurde von *Neu* für die geburtshilfliche Therapie verwertet. Das von ihm empfohlene Verfahren, das Adrenalin direkt in die Muskulatur des erschlafften Uterus einzuspritzen, vermeidet die etwaigen Nachteile einer intravenösen Adrenalininjektion, erzielt aber die erwünschten Erfolge und kann auf Grund eigener experimenteller Erfahrungen als einwandfrei bezeichnet werden. Die Verwendung des Adrenalins als Uterustonicum hat sich seit der Einführung des Pituitrins in den letzten Jahren wesentlich vermindert. Es bleibt wohl ein sicher wirkendes Mittel zur Stillung postpartaler Blutungen und kann auch zur Wehenanregung und -verstärkung vor der Geburt mit Erfolg benützt werden, doch ist es eine toxisch wirkende Substanz, deren Applikationsweise und Dosierung große Vorsicht erfordert.

Die Wirkung des Adrenalins auf den Uterus zeigt sich auch am überlebenden Organ. Nachdem *Acconi* und dann *Franz* die automatischen Bewegungen des isolierten Uterus und den Einfluß verschiedener pharmakologischer Agentien an Stücken exstirpierter tierischer und menschlicher Gebärmutter exakt nachgewiesen hatten, gelang es *Kurdinowski,* den Kaninchenuterus mittels Durchspülung mit *Locke*scher Flüssigkeit von der Aorta aus tagelang am Leben zu erhalten und zu zeigen, daß das Adrenalin in der schwächsten Konzentration (1 : 20 Millionen) stärker kontrahierend auf den Uterus wirkt als alle anderen Mittel. Höhere Konzentrationen (1 : 5—10 Millionen) wirken oft lähmend.

E. Kehrer hat dann nach dem Prinzip des von *Magnus* für den überlebenden Darm ausgearbeiteten Verfahrens die spontanen Bewegungen des überlebenden Uterus graphisch registriert. Nach ihm bewirkt das Adrenalin beim Kaninchen- und Menschenuterus starke Kontraktion. Der nichtträchtige Hunde- und Katzenuterus antwortet mit sofortiger vollkommener Erschlaffung, der trächtige Katzenuterus jedoch selbst noch auf Lösungen von 1 : 350 Millionen mit stärkstem Tetanus. Auf die Übereinstimmung der Adrenalinwirkung und der Sympathicusreizung kommen wir später noch zurück.

A. Fraenkel verwendete den überlebenden Kaninchenuterus nach derselben Methode zum quantitativen Nachweis des Adrenalins. Er fand, daß Adrenalinlösungen auf Stücke vom Kaninchenuterus in der Weise einwirken, daß in der Kurve der spontanen Wellenbewegung eine typische Veränderung eintritt. Der Schreibhebel steigt rasch und mächtig über den Gipfel der höchsten Normalwelle an, bleibt unter kleinen Exkursionen einige Minuten auf der Höhe, um dann langsam unter großen Exkursionen zur Abszisse abzufallen. Das Kurvenbild der Adrenalinwirkung ist der Ausdruck vorübergehender maximaler Verkürzung des Präparates, einer rasch eintretenden und langsam sich lösenden, oft bis zum Tetanus ausgebildeten Steigerung des Tonus. Nach den Feststellungen von *Fraenkel* reagiert der Uterus des Kaninchens noch auf Adrenalinlösungen von der Konzentration 1 : 20 Millionen. Die Größe der Kontraktion ist nur in gewissen Grenzen abhängig von der Größe der angewandten Giftdosis. Um die

Fig. 118.



Adrenalinwirkung auf den überlebenden virginalen Uterus des Kaninchens. Bei den Marken *a* und *b* Adrenalin in der Konzentration 1 : 2 Millionen zugesetzt.

Untersuchungsmethode zum quantitativen Adrenalinnachweis benützen zu können, darf nicht die Verkürzungsgröße des Präparates als Maßstab benützt werden, sondern man muß jenen Verdünnungsgrad feststellen, welcher noch eine charakteristische Tonussteigerung herbeizuführen vermag.

Die Wirkung des Adrenalins auf den überlebenden Uterus hat im letzten Jahre *F. Brun* unter meiner Leitung in zahlreichen Versuchen geprüft. Es zeigte sich hierbei, daß der Wirkungseffekt bei verschiedenen Tierarten und wahrscheinlich während der verschiedenen Phasen des Geschlechtslebens ein differenter ist. Nur beim virginalen Uterus des Kaninchens beobachtet man die von *Fraenkel* beschriebene Tonussteigerung und nachträgliche Beschleunigung der peristaltischen Bewegung (Fig. 118). Schon beim nichtträchtigen Uterus des nichtvirginalen Kaninchens gehört dieser Wirkungseffekt nicht zur Regel. Man sieht auf Adrenalinzusatz sehr häufig eine Erschlaffung und Verminderung der Wellenbewegungen. *Falta* und *Fleming* berichten in der letzten Zeit über Versuche, welche gleichfalls

zeigen, daß das Adrenalin auf den Tonus und die Wellenbewegung des Kaninchenuterus entweder fördernd oder hemmend wirkt. Am Uterus des Meerschweinchens tritt zunächst eine Erschlaffung, dann unter Beschleunigung der Wellenbewegungen eine allmähliche Zunahme des Tonus ein (Fig. 119).

Die Uterusmethode kann unter Berücksichtigung der früher angeführten Umstände zur quantitativen Bestimmung des Adrenalins, zur Titrierung reiner Adrenalinlösungen sehr gut verwendet werden. Ihr Wert zum Nachweis des Adrenalins in den Körperflüssigkeiten, vor allem im Blutserum, ist aber, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, ein relativ geringer. Das Blutserum von Tieren und von Menschen zeigt unverdünnt und selbst bei ziemlicher Verdünnung (Menschserum bei einer Verdünnung von 1 : 5—10, in manchen Fällen 1:20—40—50) am Kaninchenuterus typisch das Adrenalinphänomen der Tonussteigerung. Während die Bestimmungswerte von reinen Adrenalinlösungen nach den verschiedenen biologischen Methoden (Froschgefäßpräparat, Gefäßstreifen, Froschauge) untereinander ziemlich gut übereinstimmen, ergibt das Blutserum auffällige quantitative Differenzen nach den verschiedenen Methoden. So zeigt das gleiche Blutserum des Kaninchens nach der Uterusmethode einen hohen Adrenalingehalt (1 : 250—500.000), an den Froschgefäßen einen kleineren (1 : $1^1/_4$—10.000.000), an den Gefäßstreifen einen noch viel geringeren (1 : 20 Millionen), während am Froschauge überhaupt kein Adrenalin nachweisbar ist. Wird schon durch diese Differenzen die Annahme nahegelegt, daß es im Serum noch andere Substanzen gibt, welche auf den Kaninchenuterus einwirken, die anderen Testobjekte aber weniger beeinflussen, so konnte *O'Connor* noch zeigen, daß die Wirksamkeit des Serums auf den Uterus noch erhalten bleibt, wenn man das Adrenalin durch längere Sauerstoffdurchleitung zerstört. Er fand ferner, daß das Serum auf die glatte Muskulatur des Darmes und der Blase anders wirkt als das Adrenalin. Während das Adrenalin, wie wir bereits wissen, hier eine Tonushemmung erzeugt, ruft das Serum eine Tonussteigerung hervor. Nachdem durch Hirudin ungerinnbar gemachtes Blutserum auf den Darm sowie auf den Uterus sich als unwirksam erwies, gelangt *O'Connor* zu dem Schlusse, daß die Adrenalin vortäuschenden Substanzen bei der Gerinnung in das Serum gelangen. Man könnte hierbei

Fig. 119.



Adrenalinwirkung auf den überlebenden Meerschweinchenuterus. Bei *a* Zusatz von Adrenalin in der Konzentration 1 : 200.000.

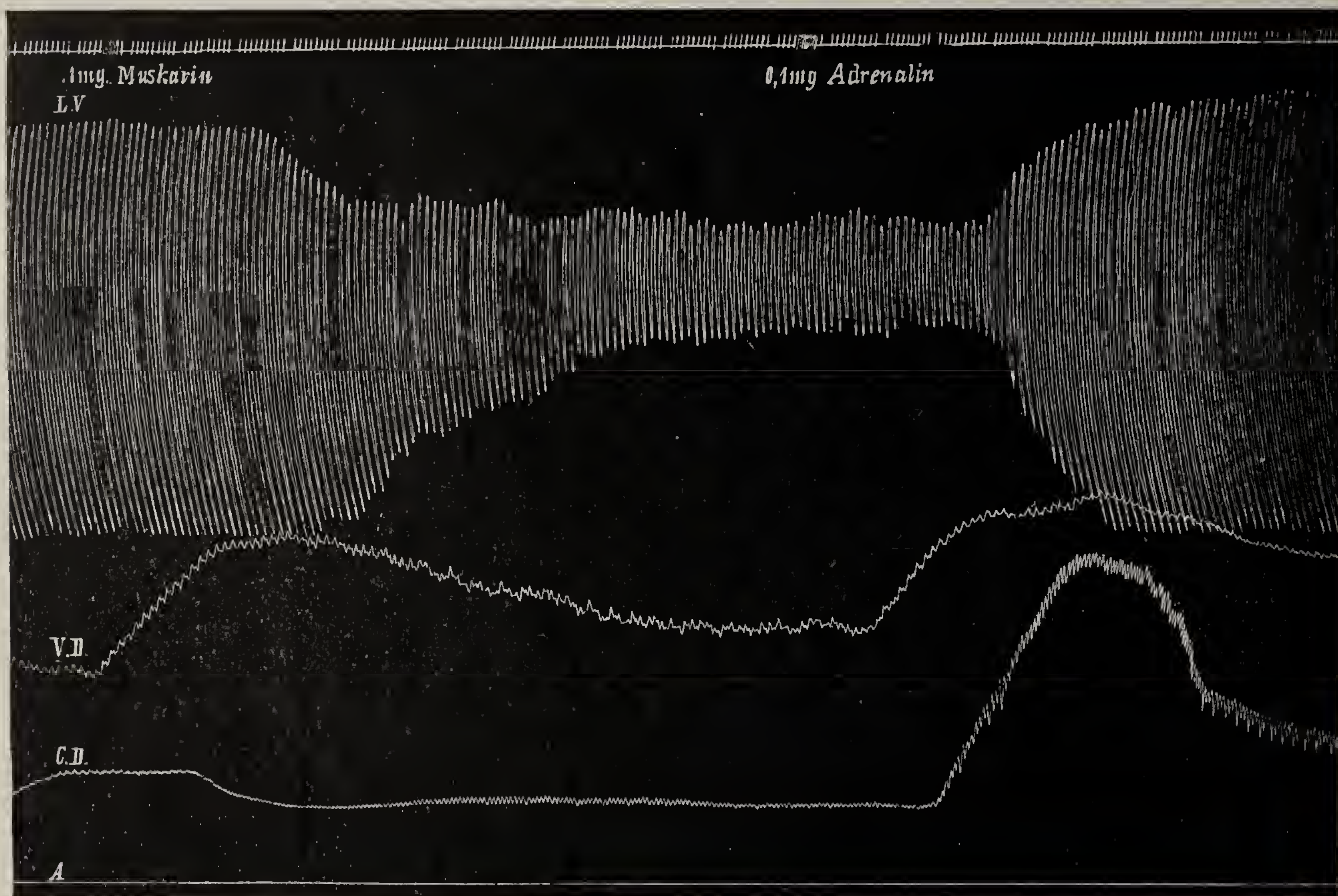
in erster Linie an das β-Imidazolyläthylamin, dessen Wirkungen noch späterhin näher besprochen werden sollen, denken. Mit Rücksicht auf die Befunde von *O'Connor* wird man — und das gilt für alle biologischen Methoden — beim Nachweis des Adrenalins im Blute statt des Serums Plasma zur Untersuchung verwenden müssen.

Bronchialmuskeln. Die glatte Muskulatur der Bronchien steht nach den Untersuchungen von *Einthoven, Beer, Brodie* und *Dixon* unter der Herrschaft des Nervus vagus. Die Reizung dieses Nerven ruft eine Kontraktion derselben, also Verengerung der Bronchiolen hervor. Nach *Roy* und *Brown*, sowie *Sandmann* sollen im Vagus auch dilatatorische Fasern für die Bronchialmuskeln verlaufen. Soweit bisher bekannt, ist demnach die Innervation der Bronchialmuskeln eine autonome vorwiegend im Sinne einer Förderung, während das Vorhandensein einer sympathischen Nervenversorgung bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Nach den sehr genauen Untersuchungen von *Brodie* und *Dixon* hat das Nebennierenextrakt nur eine sehr geringe Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Kleine Dosen erzeugen weder Verengerung, noch eine Erweiterung der Bronchiolen, nach großen Dosen konnte in vereinzelten Fällen eine vorübergehende Verengerung beobachtet werden. Damit stimmen auch meine Erfahrungen über die Wirkung des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur überein. Beim Meerschweinchen tritt im anaphylaktischen Shock *(Auer* und *Lewis)*, sowie nach intravenöser Injektion von Pepton *(Biedl* und *Kraus)* ein intensiver Krampf der Bronchialmuskulatur ein, welcher durch das vaguslähmende Atropin prompt behoben werden kann. Die intravenöse Injektion von Adrenalin erwies sich aber in dieser Richtung beim Meerschweinchen als wirkungslos.

Zu anderen Ergebnissen gelangten *Januschke* und *Pollak* in Versuchen bei der Katze. Sie fanden, daß die intravenöse Injektion von Adrenalin eine Vergrößerung der, mit Hilfe eines Lungenonkometers gemessenen Atemexkursionen der Lunge bewirkt, und zwar schwächer im normalen Zustande, bedeutend stärker im Zustande des Muskarinkrampfes. Auch der durch Peptoninjektion erzeugte Bronchialkrampf wird bei der Katze durch das Adrenalin wenigstens vorübergehend behoben. Eine dauernde Lösung läßt sich erst durch Atropin erzielen. Der durch β-Imidazolyläthylamin hervorgerufene Bronchialkrampf läßt sich durch das Adrenalin nicht aufheben. Die Kurve in Fig. 120 zeigt die Wirkung des Adrenalins auf den durch Muskarin erzeugten Bronchialmuskelkrampf bei der Katze und beweist zugleich, daß die antagonistische Wirkung dieser Gifte auf die Lungenventilation nicht auf Zirkulationsänderungen beruhen kann. Nach der Ansicht der *v. Basch*schen Schule sollte das Asthma ebenso, wie die durch Muskarin bewirkte Abnahme der Lungenexkursionen durch eine Stauung im Lungenkreislauf, als deren Zeichen die Drucksteigerung im linken Vorhof angesehen werden kann, bedingt sein. Hier zeigt es sich nun, daß nicht nur das Muskarin, sondern auch das Adrenalin einen sogar mächtigeren Anstieg des Vorhofdruckes bewirkt, und trotzdem das erstemal eine Verkleinerung, das zweitemal eine Vergrößerung der Atemexkursionen eintritt.

Hier sei bemerkt, daß nach meinen eigenen Erfahrungen die Einwirkung des Adrenalins auf den Druck im linken Vorhof eine differente, von der Größe der Dosis, vom Erregungszustand der Nervi vagi und von der Leistungsfähigkeit des Herzens abhängige ist. Bei durchschnittenen Vagis und insbesondere nach Lähmung der peripheren Vagusendigungen tritt nach nicht zu großen Dosen von Adrenalin, wenn die Herztätigkeit regelmäßig ist, ein Abfall des Vorhofdruckes in Erscheinung.

Fig. 120.



Adrenalinwirkung bei Bronchialmuskelkrampf der Katze. Nach *Januschke* und *Pollak*. CD = Karotisdruck, VD = Druck im linken Vorhof, LV = Lungenvolumen, A = Abszisse des Blutdruckes (12 *mm* höher als in Wirklichkeit). Der Vorhofdruck schrieb 19 *mm* weiter nach links als Blutdruck und Lungenvolumen. Nach 1 *mg* Muskarin starke Abnahme, nach Adrenalin Zunahme der Lungenexkursionen. Der Vorhofdruck wird durch Muskarin und stärker noch durch Adrenalin gesteigert.

Die nunmehr bei der Katze nachgewiesene tonusherabsetzende Wirkung des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur wäre im Zusammenhalt mit den oben erwähnten Angaben von *Roy* und *Brown* in der Weise zu erklären, daß die dem sympathischen Nervensystem angehörigen Bronchodilatatoren mit den autonomen Bronchokonstriktoren gemeinsam im Vagusstamm verlaufen.

Nach den zuerst von *Kaplan* mitgeteilten und später von *Jagič* und Anderen bestätigten klinischen Erfahrungen soll der bronchialasthmatische Anfall beim Menschen durch subkutane Injektion von Adrenalin, nach *Matthews* auch durch Einatmung von Adrenalinspray prompt kupiert werden.

Haarmuskeln. Wie *Lewandowsky* gezeigt hat, bewirkt das Nebennierenextrakt eine Kontraktion der Musculi arrectores pilorum bei der Katze und Aufrichtung der Stacheln beim Seeigel. *Langley* fand dann, daß die Aufrichtung der Kopfhaare bei der Katze auch nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum und Degeneration der postganglionären Fasern eintritt, so daß er mit Rücksicht darauf, daß alle Pilomotoren im Sympathicus verlaufen, eine direkte Einwirkung des Nebennierenextraktes auf die glatten Muskelfasern der Haare annahm.

Die glatten Muskeln der Haut zeigen übrigens ein auffälliges Abweichen von der regelmäßig beobachteten Erscheinung des gleichen Wirkungseffektes des Adrenalins und der Sympathicusreizung. Die Rücken- und Schwanzhaare der Katze richten sich auf die Reizung der entsprechenden sympathischen Fasern sofort auf, während sie auf intravenöse Injektion selbst großer Adrenalindosen nur schwach und spät reagieren. Auch beim Affen sind Bewegungen der Haare nur an der Schläfe und an der Stirne wahrzunehmen. Beim Hunde erfolgt auf Adrenalin die Erektion der Haare am Nacken, bei Herpestes mungo tritt auf Adrenalin prompt ein Aufrichten der Schwanzhaare ein.

Elliott meint, daß das verschiedene Verhalten der Arrectores pilorum auf die differente Inanspruchnahme dieser Muskeln unter normalen Verhältnissen zurückzuführen ist. Die englische Hauskatze sträubt selten ihr Fell, während die Monguste dies bereits bei jeder flüchtigen Erregung tut. Bei dieser Tierart wirkt auch das Adrenalin prompt auf die Haarmuskeln. Auch bei Vögeln, deren Federn durch sympathisch innervierte Muskeln bewegt werden, bewirkt das Adrenalin (am besten beim Hahn, weniger gut bei der Henne und Taube) ein Aufrichten. *Elliott* konnte an seiner eigenen Haut, wo die Haarmuskeln schon de norma leicht reagierten, nach subkutaner Injektion von 0·03 *mg* Adrenalin eine stärkere Reaktion der Haare, als der Gefäßmuskeln konstatieren.[1])

Das Auge. Adrenalin intravenös bewirkt eine Retraktion der Membrana nictitans, eine Öffnung des Augenlides, eine Protrusio bulbi und eine Dilatation der Pupille. Es werden also der Musculus palpebrae tertius, die glatte Lidmuskulatur, der *Müller*sche Musculus protrusor bulbi und der Musculus dilatator pupillae ebenso zur Kontraktion gebracht, wie wenn man den Halssympathicus elektrisch gereizt hätte. Auch nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum und nach Degeneration der postganglionären Fasern bleibt die Reaktion des Adrenalins am Auge erhalten (*Lewandowsky, Langley*) und tritt sogar noch deutlicher in Erscheinung. Es ist also unzweifelhaft, daß der Angriffspunkt des Adrenalins in der Peripherie liegt.

---

[1]) Bei den wirbellosen Tieren ist das Adrenalin nach den Versuchen von *Magnus* (am Hautmuskelschlauch vom Sipunculus nudus), *F. B. Hofmann* (an der Muskulatur der Chromatophoren von Sepien) und von *C. Hess* (an der Iris von Cephalopoden) ohne Wirkung. Bei den Anneliden sind jedoch in den Bauchmarkganglien chrombraune Zellen enthalten und deren Adrenalingehalt ist biologisch nachweisbar, so daß die Annahme naheliegt, daß dieses Gewebe auch funktionelle Leistungen haben dürfte.

Die Einwirkung des Adrenalins auf die Pupille erlangte nach mehreren Richtungen eine besondere Bedeutung. Erstens methodisch zum Nachweise und zur Wertbestimmung des Adrenalins. *Wessely (a)* und dann *Meltzer* und *Clara Meltzer-Auer (b, g)* fanden, daß das Adrenalin auf die Froschpupille mydriatisch wirkt und die letztgenannten Autoren haben (1904) auf die Verwendbarkeit des Froschauges als Adrenalinreagens aufmerksam gemacht. Sie erwähnen bereits, daß die Reaktion auch am enukleierten Bulbus eintritt. *Ehrmann (a)* konnte dann zeigen, daß der enukleierte und in isotonischer Flüssigkeit gehaltene Bulbus des Frosches weitaus empfindlicher ist, als der in situ belassene, und hat auf diese Beobachtung eine quantitative Methode der Adrenalinbestimmung gegründet. Das Adrenalin wirkt noch bis zu einer Verdünnung von 1 : 20 Millionen auf den Dilatator pupillae, so daß auf diese Weise noch 0·000025 *mg* Adrenalin in 0·5 cm^3 Flüssigkeit nachgewiesen werden können. Die Adrenalinmydriasis am Froschauge wurde in der Folgezeit vielfach zum quantitativen Nachweise dieser Substanz in den verschiedensten Körperflüssigkeiten benützt.

Bei der Ausführung der Reaktion müssen einige Vorsichtsmaßregeln berücksichtigt werden. Die enukleierten Froschbulbi dürfen nicht hellem Licht ausgesetzt oder im Dunkeln gehalten werden. Vor der Anstellung des Versuches muß 15—30 Minuten gewartet werden, nachdem manche Pupille sich ohne nachweisbare Ursache ungleichmäßig erweitert. Der andere Bulbus desselben Frosches genügt zur Kontrolle nicht, sondern es müssen aus einer Reihe von Froschbulbi jene mit gleich weiten Pupillen verwendet werden *(R. H. Kahn) (d)*. Die zu untersuchende Flüssigkeit wird am besten, um den mydriatischen Einfluß der Wärme auszuschalten, im Eisschrank abgekühlt. Die Pupillenerweiterung erreicht ungefähr nach einer halben Stunde ihr Maximum und bleibt dann längere Zeit bestehen. Nach *W. H. Schultz (b)* ist die Zeit, innerhalb welcher die Dilatation eintritt, beziehungsweise maximal wird, wichtiger als der Grad der Erweiterung. Zur Bestimmung des letzteren dient am besten eine mikroskopische Messung (Vergrößerung 1 : 12) des kurzen und des langen Durchmessers der Pupille in halbstündigen Intervallen *(Borberg)*. Als Kontrollflüssigkeit wird am besten Blutserum oder Kammerwasser des Frosches, eventuell Aqua destillata benützt. Destilliertes Wasser bedingt erst nach mehrstündiger Einwirkung eine Pupillenerweiterung. Kochsalzlösung, sowie physiologisches Salzgemisch sind als Kontrollflüssigkeit unbrauchbar, denn sie bewirken eine allmählich zunehmende Verengerung *[Löwit (b), Siegel]* oder auch Erweiterung der Pupille. Nach *Comessati* und *Diem* ist der Wert der mit Harn angestellten Froschbulbusreaktion mit Rücksicht auf die mydriatische Wirkung gleich stark konzentrierter Kochsalzlösung in bezug auf die Bedeutung für die eventuelle Anwesenheit von Adrenalin sehr beschränkt. Nach *Löwit (b)* zeigen auch Äther und Chloroform bereits in Spuren eine, allerdings flüchtige mydriatische Wirksamkeit, ein Umstand, der bei der Prüfung des Blutes von Tieren, welche mit diesen Narkotizis betäubt waren, in Betracht gezogen werden muß.

Die *Meltzer-Ehrmann*sche Reaktion ist nicht unbedingt eindeutig, d. h. für Adrenalin charakteristisch. Es hat sich gezeigt, daß außer dem Adrenalin noch eine Reihe von anderen Substanzen am ausgeschnittenen Froschbulbus eine Pupillenerweiterung erzeugen. *Watermann* und *Boddaert* konnten mit schwachen wässerigen Lösungen von Brenzkatechin, Hydrochinon, Resorzin, Salizylsäure eine mydriatische Wirkung erzielen und sind der Ansicht, daß hier eine durch das Brenzkatechin bedingte Reaktion vorliegt. Das letztere wird von *Borberg* bestritten, doch fand er selbst mydriatischen Effekt bei Zusatz von Koffein, Pyridin, Piperidin, Kampfer, Tetrahydro-β-naphtylamin, Thymol und p-Mononitrophenol. Es erwiesen sich auch einige im Organismus normaler- oder pathologischerweise vorkommende Substanzen als Mydriatika, so: karbaminsaures Ammon *(Ehrmann)*, Pankreassaft des Menschen und des Hundes, besonders nach Fleischfütterung *(Pick* und *Glaessner)*, Tyrosin und Phenylalanin *(Pick* und *Pineles)*, Thymusextrakt *(Ranzi* und *Tandler)*, Hypophysenextrakt *(Cramer, Pal, Bayer)*, Extrakte aus gesunden und kranken Nieren *(Bittorf)*, Extrakte aus vielen anderen Organen [Pankreas, Leber, Eierstock, Hoden, Muskelgewebe *(Catapano)*], Antithyreoidinserum *(R. Hoffmann)*. Zu erwähnen wäre noch, daß nach den Versuchen von *Th. Frankl* die Chloride der Erdalkalien und des Kaliums die mydriatische Wirkung des Adrenalins zu hemmen imstande sind.

Wie wir noch sehen werden, ist die Froschpupillenreaktion zur Bestimmung des Adrenalingehaltes des Blutserums unter normalen und pathologischen Verhältnissen vielfach in Anwendung gezogen worden. Schon in der ersten Auflage habe ich darauf aufmerksam gemacht, daß in bezug auf das Blutserum die Forderung gerechtfertigt ist, nicht aus der Froschbulbusmydriasis allein auf den Adrenalingehalt zu schließen, sondern noch andere biologische und chemische Methoden zum Adrenalinnachweis heranzuziehen. Heute ist diese Methode mit Rücksicht auf ihre zahlreichen Fehlerquellen fast vollkommen verlassen und die von ihr gelieferten Ergebnisse und darauf gegründeten Schlußfolgerungen bedürfen einer neuerlichen Nachprüfung.

Die Einwirkung des Adrenalins auf die Pupille wurde auch nach anderen Richtungen hin näher studiert. Es mußte zunächst auffallen, daß diese Substanz bei intravenöser Einverleibung bereits in minimalen Mengen als kräftiges Mydriaticum wirkt, während selbst die mehrmalige Einträufelung einer 1 ‰igen Lösung in den Bindehautsack beim normalen Tier und Menschen keine merkliche Mydriasis erzeugt. *Wessely* fand, daß die subkonjunktivale Injektion bei allen Tieren zu einer an der Einstichstelle beginnenden und nach einigen Minuten maximalen Kontraktion des Dilatators führt. Doch ist die wirksame Adrenalindosis verschieden; beim Kaninchen 1 cm^3 einer Lösung 1 : 10.000, bei der Katze 1 cm^3 einer Lösung 1 : 1000. Beim Menschen erzielt man mit 0·1—0·25 cm^3 der 1 ‰igen Lösung subkonjunktival eine Pupillenerweiterung und Herabsetzung des intraokulären Druckes. Nach *Cords*, welcher die Resultate von *Wessely* bestätigt fand, ist das Auftreten der

Mydriasis beim normalen Tier und Menschen ebenfalls eine Frage der Dosierung und demnach abhängig von der Menge des Adrenalins, welche in direkte Berührung mit den Dilatatorzellen gelangt. Es bestehen nach ihm in dieser Beziehung erhebliche Unterschiede bei den einzelnen Tierarten. Beim Kaninchen ist der zur Erzeugung einer maximalen Pupillenerweiterung erforderliche Adrenalingehalt des Kammerwassers 1 : 150.000 bis 1 : 200.000 (festgestellt nach der Froschpupillenmethode von *Ehrmann*).

Beim normalen Menschen erzeugt selbst die mehrmalige Instillation einer 1‰igen Lösung von Adrenalin keine merkliche Mydriasis. Jeder, wenn auch kleine Defekt des Hornhautepithels (Erosionen, Ulzera, Eintrocknung) erleichtert die Diffusion des Adrenalins in die vordere Kammer, so daß nunmehr nach der Instillation eine Mydriasis auftreten kann.

Die nach Einträufelung von Adrenalin in den Bindesack auftretende Mydriasis hat, wenn man die letztgenannte Fehlerquelle berücksichtigt, eine besondere Bedeutung und erlangte auch in der letzten Zeit eine klinisch-diagnostische Verwertung. *Meltzer* und *Clara Meltzer-Auer (a, d, e)* zeigten (1903), daß nach Exstirpation des oberen Halsganglions die Pupille leichter auf Adrenalin reagiert, als nach postganglionärer Durchschneidung des Sympathicus oder beim normalen Tier. Die Instillation von Adrenalin bewirkt beim Kaninchen 24 Stunden, bei der Katze 48 Stunden nach der Ausrottung des Ganglion cervicale supremum eine beträchtliche Pupillenerweiterung.

Diese gesteigerte Empfindlichkeit des Dilatator pupillae gegen Adrenalin verwendete *Clara Meltzer-Auer* als Erste in einem übrigens nicht ganz einwandfreien Falle zur Diagnose einer Sympathicuslähmung. Seither sind von *Zak (c), Gautrelet* und neuestens von *Cords* 3 Fälle beschrieben worden, in welchen die postganglionäre Sympathicuslähmung eine sichere Adrenalinmydriasis ergab. Es sind allerdings auch Fälle von Sympathicuslähmung mit negativem Ergebnis bekannt geworden.

Auf Grund der Versuche von *Shima,* in welchen nach Läsionen des Stirnhirnes und des Halsmarkes bei Katzen eine Adrenalinmydriasis beobachtet wurde, ist auch bei gewissen Hirn- und Rückenmarkserkrankungen des Menschen dieses Symptom zu erwarten und wurde tatsächlich von *Zak(d)* in mehreren Fällen von zerebralen Erkrankungen nachgewiesen.

Die Tatsache, daß das Adrenalin nach der Exstirpation des oberen Halsganglions schon bei der Instillation in den Konjunktivalsack die Pupille erweitert, und die hierfür gegebene Erklärung von *Meltzer* bildete den Ausgangspunkt für eine sehr interessante Entdeckung von *O. Löwi (b).* Der auffallende Unterschied in dem Effekte der präganglionären Sympathicusdurchschneidung und der Exstirpation des Ganglions cervicale supremum war schon *Budge* (1855) bekannt und die im letzteren Falle eintretende sog. paradoxe Pupillenerweiterung ist dann von *Langendorff* eingehend studiert worden. Er konnte feststellen, daß durch verschiedenartige Einflüsse, welche beide Augen gleichmäßig betreffen (Gemütsbewegungen, sensible Reize,

Dyspnoe, Narkose), die Pupillen auf der ganglionlosen Seite maximal erweitert werden. Zur Erklärung dieses Phänomens sind verschiedene Theorien herangezogen worden. *Löwi* ging von der zuerst von *Kowalewsky* geäußerten Ansicht aus, daß im oberen Halsganglion nicht nur fördernde, den Musculus dilatator pupillae kontrahierende, sondern auch hemmende Fasern verlaufen. Diese sympathischen Hemmungsfasern setzen die periphere Erregbarkeit herab. Unter der Voraussetzung, daß das Eintreten oder Nichteintreten einer Mydriasis nach Adrenalininstillation über die Funktionstüchtigkeit der sympathischen Hemmungen Aufschlüsse gibt, prüfte nun *Löwi,* ob unter besonderen Verhältnissen, in welchen die Annahme des Wegfalles sympathischer Hemmungen naheliegt, eine Mydriasis eintritt. Er fand, daß nach der totalen Exstirpation des Pankreas (bei Hunden und Katzen) regelmäßig, bei künstlich erzeugter Pankreasinsuffizienz zuweilen, ferner in manchen Fällen von menschlichem Diabetes und *Basedow*scher Krankheit nach Instillation von Adrenalin in die Konjunktiva eine beträchtliche Pupillenerweiterung wahrzunehmen ist. Er schließt daraus, daß die Hemmung gewisser sympathisch innervierter Organe eine normale Funktion des Pankreas darstellt. Die Adrenalinmydriasis bei Morbus Basedowii betrachtet er als Ausdruck eines durch den Hyperthyreoidismus hervorgerufenen erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus. Dieser erhöhte Erregungszustand könnte sowohl durch Wegfall der Hemmung als auch durch Vermehrung der fördernden Impulse zustandekommen.

Die Adrenalinmydriasis bei pankreaslosen Tieren kann als ein Zeichen des Ausfalles der inneren Sekretion des Pankreas betrachtet werden. In diesem Sinne spricht die von mir und *Offer* bei Hunden, welche nach Ausschaltung der Duktuslymphe glykosurisch waren, nachgewiesene Adrenalinempfindlichkeit der Pupille, wenn man die später noch näher zu begründende Ansicht akzeptiert, daß das innere Sekret des Pankreas auf dem Wege der Lymphbahnen dem Blute zugeführt wird. Auch die Adrenalinmydriasis in den gleich zu erwähnenden Versuchen von *Zak* könnte vielleicht im Sinne der *Pflüger*schen Lehre vom Duodenaldiabetes als Folge einer Schädigung der inneren Sekretion des Pankreas betrachtet werden. An Hormonwirkungen wird man denken müssen, wenn man sieht, daß es gelingt, durch fortgesetzte Behandlung mit Schilddrüsensaft, beziehungsweise Schilddrüsenpräparaten sowohl beim normalen, als auch beim schilddrüsenlosen Hunde eine Adrenalinempfindlichkeit der Pupille zu erzeugen *(Eppinger, Falta* und *Rudinger).*

Ob der positive Ausfall der *Löwi*schen Reaktion beim Diabetes mellitus des Menschen für die Wahrscheinlichkeitsdiagnose eines Pankreasdiabetes zu verwerten ist, kann auf Grund des heute vorliegenden Materiales noch nicht in positivem Sinne entschieden werden. *Löwi* fand die Adrenalinmydriasis bei 18 Diabetikern 10mal, *Falta(k)* in 36 Fällen 15mal, *Zak* in nahezu der Hälfte der Fälle, *Bittorf(b)* in 10 verschieden schweren Diabetesfällen nur 2mal, *Cords* in 11 Fällen 3mal. Es wird insbesondere betont, daß ein Parallelismus weder zum Grade der Glykosurie, noch zur Azidose besteht.

Eine andere Beurteilung erheischen die Versuche von *Zak (d).* Er fand, daß die Verschorfung des Duodenums mit Natronlauge, Läsionen des Mesenteriums, ja sogar nur das Vorziehen von Magen und Darm beim Hunde und Kaninchen genügt, um sofort nach der Operation eine Adrenalinmydriasis mit Sicherheit zu provozieren. Häufig tritt auch gleichzeitig durch den intraperitonealen Eingriff eine transitorische Glykosurie ein, doch geht die letztere mit der Adrenalinempfindlichkeit nicht parallel. Die Schnelligkeit und Promptheit im Auftreten des Phänomens bei dieser Versuchsanordnung spricht gegen eine Innervationsstörung des Pankreas oder der Ganglienzellen der Duodenalwand. *Zak* glaubt vielmehr, daß in seinen Beobachtungen die Adrenalinmydriasis durch rein nervöse Innervationsvariationen des Sympathicus bedingt und als Zeichen einer allgemeinen Erregbarkeitssteigerung im sympathischen Nervensystem zu betrachten ist. *Zak* konnte die Adrenalinmydriasis auch am Menschen bei verschiedenartigen Affektionen des Peritoneums, des Magens und Darmes beobachten.

Die Beziehungen zwischen Adrenalinwirkung und Irisinnervation wurden durch die Versuche von *H. Straub (d)* näher beleuchtet.

Er verweist zunächst darauf, daß eine Reihe von älteren Beobachtungen vorliegen, welche dagegen sprechen, daß vom Ganglion cervicale supremum hemmende Nervenfasern zur Iris verlaufen. Die Adrenalinmydriasis nach Exstirpation des oberen Halsganglions beruht nach *Straub* auf zwei Faktoren: 1. auf einer verstärkten Resorption des Adrenalins von der Konjunktiva aus infolge der Gefäßerweiterung in diesem Gebiete und 2. auf dem leichteren Ansprechen des Dilatatorgewebes nach der Denervation. Zum Beweis für die Wirksamkeit des ersten Faktors erzeugte *Straub* eine Erweiterung der Konjunktivalgefäße mittels Sympathicusdurchschneidung und Kreosoteinträufelung und fand, daß die Adrenalinmydriasis auf dieser Seite früher und stärker auftritt, als auf der Kontrollseite. Daß nach Exstirpation des oberen Halsganglions die Bedingungen zur Resorption von der Konjunktiva aus günstiger sind, zeigt die stärkere miotische Wirkung des Eserins auf der ganglionlosen Seite. Die erhöhte Ansprechbarkeit des Dilatators tritt nicht nur nach Exstirpation des Halsganglions, sondern auch nach Durchschneidung des Halssympathicus, der Spinalwurzel im unteren Hals- und oberen Brustmark, sowie nach Abtragung des Rückenmarkes in diesem Gebiete ein. Der Unterschied in der mydriatischen Wirkung des Adrenalins in beiden Fällen ist nur ein gradueller in ähnlicher Weise, wie bei der intravenösen Adrenalininjektion nur ein gradueller Unterschied zwischen der normalen und der ganglionlosen Seite nachzuweisen ist.

Die Bedeutung der erhöhten Resorption für die Adrenalinmydriasis nach der Ganglionexstirpation wird man jedoch nach den Versuchen von *Cords* nicht allzu hoch einschätzen können. Ausschlaggebend ist die gesteigerte Erregbarkeit des Dilatatormuskels nach der Ganglionexstirpation, denn, wie wir später bei der näheren Erörterung des Angriffspunktes des Adrenalins sehen werden, tritt das Phänomen der erhöhten Anspruchsfähigkeit nach der Denervation auch in anderen peripheren Geweben in Erscheinung.

Drüsen. *Langley* zeigte, daß das Nebennierenextrakt in etwas größeren Dosen eine lebhafte Sekretion aller Speicheldrüsen sowie der in der Mund-, Oesophagus- und Trachealschleimhaut gelegenen Schleimdrüsen hervorruft. Das in den Speicheldrüsen gebildete Sekret entspricht dem Sympathicusspeichel. Diese Sekretion setzt etwas später ein als die Blutdrucksteigerung, erreicht bald ihr Maximum und hört allmählich wieder auf. Hierbei ist die Erregbarkeit des Halssympathicus und der Chorda tympani nicht herabgesetzt, letztere eher gesteigert. Die Sekretionsanregung ist nicht zentral ausgelöst, denn sie besteht trotz Durchtrennung des Ganglion cervicale supremum und der Chorda tympani, sondern ist durch eine Erregung peripherer Apparate bedingt. Sie bleibt, wenn auch vermindert, nach großen Dosen von Nikotin bestehen Auch die Anwendung von Atropinmengen, welche die Chordafasern lähmen, verhindert die Sekretion nicht. Sie verschwindet erst auf große Dosen von Atropin.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Nebennierenextrakt jene Elemente — Nervenendigungen oder Drüsenzellen — erregt, welche durch Atropin gelähmt werden. Auch nach Exstirpation des Ganglion und Degeneration der postganglionären Fasern wird die Speichelsekretion durch Adrenalin angeregt, so daß sie anscheinend nicht durch die Reizung sympathischer Nervenendigungen bedingt sein kann.

Die Gefäße der Glandula submaxillaris werden durch das Adrenalin verengt, die Drüse wird blaß, nach 30 Sekunden zunehmend röter, später sogar mehr als vor der Injektion. Die Blässe ist geringer, als bei Reizung des Sympathicus, die Rötung geringer als bei Chordareizung. Auch nach Degeneration der postganglionären Fasern tritt die Vasokonstriktion ein, so daß sie als direkte Einwirkung des Nebennierenextraktes anzusehen ist.

Die Sekretion des Magensaftes wird nach *Yukawa* bei Hunden mit *Pawlow*schem kleinen Magen sowohl nach stomachaler, als auch nach intravenöser Adrenalinzufuhr vermehrt. Beim Menschen ist nach Adrenalindarreichung per os eine Vermehrung des Säuregehaltes des Magensaftes zu konstatieren *(Yukawa, Bouché).*

Die Gallensekretion wird nach *Langley* durch das Nebennierenextrakt vermehrt, doch tritt diese Vermehrung erst dann in Erscheinung, wenn man beim Auffangen der abfließenden Galle den Ductus cysticus absperrt. Ist dieser offen, dann fließt die Galle infolge der Erschlaffung der Gallenblase in die letztere hinein.

Die Pankreassekretion wird nach *Langley* anscheinend nicht angeregt, doch eine bereits vorhandene vermehrt. Große Dosen von Adrenalin hemmen die Pankreassekretion *[Benedicenti, Glaessner* und *Pick(b)].* Die hemmende Wirkung des Adrenalins tritt auch gegenüber der Sekretinwirkung auf das Pankreas in Erscheinung, doch nur dann, wenn das Adrenalin direkt vor dem Sekretin injiziert wurde. Eine bereits eingetretene Sekretinwirkung auf das Pankreas wird durch das Adrenalin nicht beeinflußt *(Gley)* (δ).

Auf die Schweißdrüsen der Katze hat nach *Langley* das Nebennierenextrakt weder bei der intravenösen, noch bei der subkutanen Injek-

tion in die Pfotenballen irgend einen Effekt. Meerschweinchen zeigen nach Adrenalin starke Schweißabsonderung *(Falta* und *Ivcović). Elliott* fand, daß die Schweißdrüsen in der Palma manus des Menschen auf die subkutane Injektion von 0·025 *mg* Adrenalin nicht mit einer Sekretion antworten, sondern daß infolge der hochgradigen Anämie die Schweißabsonderung an der Injektionsstelle und ihrer Umgebung eher vermindert ist.

Das Fehlen der Sekretionsanregung der Schweißdrüsen durch Adrenalin muß als besonders auffällige Tatsache betrachtet werden, denn bei diesen drüsigen Organen ist die sympathische Innervation zweifellos festgestellt.

Die Hautdrüsen des Frosches werden durch das Adrenalin zu einer lebhaften Sekretion angeregt. Nach der Injektion von geringen Mengen Adrenalin in den Rückenlymphsack ist die ganze Haut des Frosches mit Sekret bedeckt. An den Nickhautdrüsen, wo der Sekretionsvorgang unter dem Mikroskop beobachtet werden kann *(Stricker* und *Spina),* sieht man nach Adrenalinzufuhr eine zunehmende Vergrößerung der Drüsenepithelien und das Austreten von Sekrettropfen in derselben Weise, wie dies von *Drasch* bei Reizung des sympathischen Nerven beschrieben wurde.

Auf die Sekretion der Milchdrüse ist Nebennierenextrakt, sowie Adrenalin ohne Wirkung *(Mackenzie).*

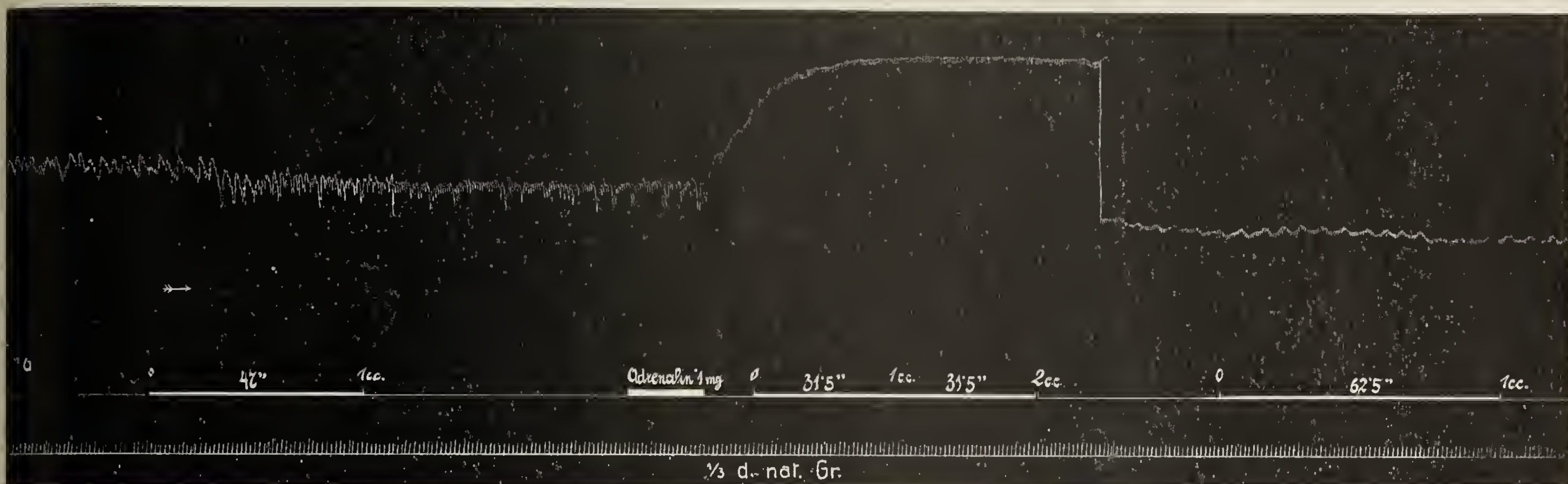
Die **Niere** wird, wie wir bereits wissen, in ihrer Blutversorgung durch das Adrenalin wesentlich beeinflußt. Schon auf minimale Mengen tritt eine Verminderung des Nierenvolumens infolge der Verengerung der Gefäße ein, welche späterhin von einer mächtigen Volumszunahme und Vasodilatation gefolgt ist. Die Harnsekretion wird nach den Feststellungen von *Bardier* und *Fraenkel* durch das Nebennierenextrakt in dem Sinne beeinflußt, daß zunächst eine Verminderung oder sogar völliges Sistieren des Harnabflusses aus den Ureteren eintritt, dann aber eine länger dauernde Phase starker Polyurie folgt. Nachdem diese Autoren fanden, daß in jenen Fällen, in welchen die Vasokonstriktion in der Niere fehlt, die primäre Sekretionsverminderung auch ausbleibt, können wohl die durch das Adrenalin hervorgerufenen Veränderungen in der Sekretionstätigkeit der Niere in erster Reihe auf die veränderten Zirkulationsverhältnisse bezogen werden. Doch kommen nach *Schlayer* und *L. Pollak* dem intravenös applizierten Adrenalin unter bestimmten Bedingungen, z. B. beim wasserreichen Tier, direkte diuretische Wirkungen zu.

Nach subkutaner Injektion von Adrenalin in der Dosis von 1·5 bis 2·5 *mg* pro Kilo Tier tritt beim Kaninchen eine starke Steigerung der Diurese ein, welche mehrere Stunden anhält und mit einer starken Verminderung des Kochsalzgehaltes des Harnes einhergeht *[Biberfeld (a), Schatiloff].*

Ein besonderes Interesse verdient das Verhalten der **Nebenniere** gegenüber dem Adrenalin. Die Nebennierenzirkulation betreffend konnte ich *(d)* feststellen, daß die intravenöse Injektion von Nebennierenextrakt zunächst eine Vermehrung, dann eine Verminderung des venösen

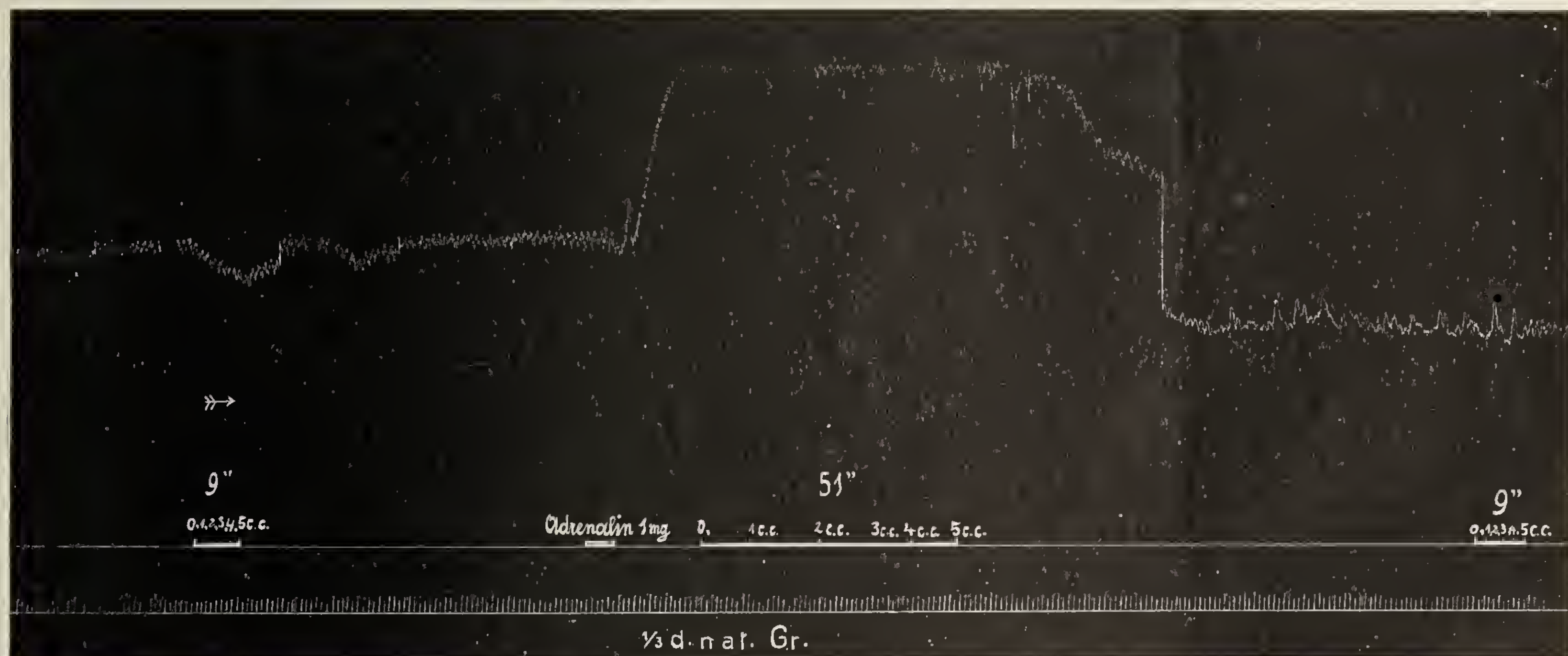
Ausflusses hervorruft. Diese Änderungen in der Blutdurchströmung der Nebenniere sind nur zum Teil in den veränderten hämodynamischen Verhältnissen begründet, zum anderen Teile stellen sie die Einwirkung des Extraktes auf die Gefäße selbst dar und sind den später noch näher zu besprechenden, zum Teil konstringierenden, zum Teil dilatierenden Effekten an die Seite zu stellen, welche durch die Reizung der sympathischen Nerven

Fig. 121.



Einfluß des Adrenalins auf die Zirkulation in der Nebenniere. (Versuch von *K. O. Neuman.*) Obere Linie: Karotisdruck; mittlere Linie: Blutstrom durch die Nebenniere, jeder Kubikzentimeter Blut durch einen senkrechten Strich markiert. Untere Linie: Zeit in Sekunden.

Fig. 121*a*.



Einfluß des Adrenalins auf die Zirkulation in der Niere. (Vergleich zu Fig. 121. Versuch von *K. O. Neuman.*) Obere Linie: Karotisdruck; mittlere Linie: Blutstrom durch die Niere. Untere Linie: Zeit in Sekunden.

des Organs erhalten werden können. *K. O. Neuman* fand bei seinen im physiologischen Laboratorium zu Cambridge ausgeführten Untersuchungen der Blutversorgung und des Sauerstoffverbrauches der Nebenniere der Katze, daß bei der intravenösen Injektion von Adrenalin während der Blutdrucksteigerung der Blutstrom durch das Organ leicht vermehrt ist und zugleich der Sauerstoffverbrauch beträchtlich ansteigt. Zu gleicher

Zeit besteht beispielsweise in der Niere eine verminderte Durchströmung und eine Verminderung der Sauerstoffkonsumption. Wie aus den mir vom Autor freundlichst zur Verfügung gestellten Kurven und Versuchsprotokollen (Fig. 121 und 121 *a*) ersichtlich ist, fließt beispielsweise durch die:

	Gewicht in *g*	1 cm^3 Blut in Sek.	Blutdurchfluß	O_2-Verbrauch
			per *g* Organ und Minute	
Nebenniere	0·32	47·0	4·37 cm^3	0·4 cm^3
sofort nach der Adrenalininjektion (0·1 *mg*) .		31·5	6·04	0·5
		31·5	5·95	0·5
nach Abklingen der Adrenalinwirkung		62·5	3·02	0·3
Niere	21·70	1·8	1·5	0·6
sofort nach der Adrenalininjektion (0·1 *mg*) .		10·2	0·25	0·01
nach Abklingen der Adrenalinwirkung		1·8	—	—

Zellen. An den Pigmentzellen der Haut des Frosches konnte *Lieben (a)* durch Adrenalin eine starke Kontraktion hervorrufen, so daß ein dunkler Frosch innerhalb 10 Minuten hell wurde. Diese Wirkung des Adrenalins auf die Pigmentzellen ist nicht durch die Anämie bedingt oder reflektorisch erzeugt, sondern eine direkte. Nach *Gaupp* stehen die Pigmentzellen unter dem Einflusse des Sympathicus.

Auf die Pigmentkörnchen in den Pigmentepithelien der Retina des Frosches übt das Adrenalin die gleiche zusammenballende Wirkung aus, jedoch nur bei lokaler Applikation. Dieser kontrahierende Einfluß vermag sogar die durch den Lichtreiz hervorgerufene Vorwanderung des Pigments bis zu einem gewissen Grade zu hemmen und dort, wo sie bereits erfolgt ist, eine nachträgliche Ballung und Zusammenziehung des Pigments natürlich in wechselnder Stärke herbeizuführen *(Klett)*. Die Pigmentzellen der Sepien sind für Adrenalin unerregbar *(F. B. Hofmann)*.

Auf isolierte Einzelzellen (Leukozyten, Spermatozoen) übt das Adrenalin schon in bedeutenden Verdünnungen einen stark schädigenden Einfluß aus. Die Teilung und Entwicklung von Eiern wird aufgehalten, die Bewegung von Flimmerhaaren und von Geißeln gehemmt *(Douglas)*.

Eine eigenartige Einwirkung des Adrenalins auf einzellige Organismen glaubte *O. Schwarz (c)* entdeckt zu haben. Er fand, daß unter dem Einflusse des Adrenalins die Hefe große Zuckermengen ausscheidet, die sich in der entwickelten Kohlensäure manifestieren, und weiters die Fähigkeit erlangt, ihr sonst unzugängliche Stoffe, wie Stärke, Glykogen, Alanin, Kasein etz., zu gärfähigen Stoffen umzuwandeln. Doch wie er *(d)* später selbst mitteilte, war diese Schlußfolgerung eine irrtümliche. Seine Versuche waren mit weinsaurem Adrenalin angestellt und ergaben bei der Wiederholung

mit salzsaurem Adrenalin ein vollkommen negatives Resultat. Vermutlich ist die Weinsäure von der Hefe unter Bildung von Kohlensäure zerlegt worden.

Zu den physiologischen Wirkungen des Adrenalins sind auch jene Veränderungen zu rechnen, welche unter dem Einflusse dieser Substanz **in der Blutbeschaffenheit** eintreten. Adrenalinzufuhr bewirkt eine Abnahme der Alkaleszenz und Säuerung des Blutes *(Foà) (d)*, eine Zunahme der Gerinnbarkeit *(Vosburgh* und *Richards)*. Nach den Untersuchungen von *Falta* und *Bertelli*, deren Ergebnisse von *Imchanitzky* bestätigt wurden, tritt bei Hunden nach der Adrenalininjektion eine Erhöhung des spezifischen Gewichtes des Blutes, eine starke Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen mit nur geringem Anstieg des Hämoglobingehaltes, eine starke Leukozytose, welche die neutrophilen polynukleären Zellen betrifft, mit einer relativen Verminderung der Mononukleären und stark ausgesprochenen Verminderung der Eosinophilen ein. Bei Hunden mit Hypereosinophilie von beispielsweise 12% ist nach der Adrenalininjektion ein Rückgang der Eosinophilen auf 0·3% zu konstatieren. Die Veränderungen des Blutbildes beim Menschen stimmen vollkommen mit jenen des Hundes überein. Beim Kaninchen wird durch das Adrenalin die physiologische Eosinophilie vermindert *(Eppinger* und *Hess)*, das morphologische Blutbild wird im entgegengesetzten Sinne beeinflußt, als durch das Pilokarpin, das beim Kaninchen und auch beim Menschen Lymphozytose und Eosinophilie erzeugt. *Bertelli, Falta* und *Schweeger* kommen nach einer vergleichenden Untersuchung des Brustbildes unter dem Einflusse von Hormonen und von Giften, welche auf das vegetative Nervensystem einwirken, zu dem Schlusse, daß Substanzen, welche eine Kontraktion der peripheren Gefäße herbeiführen, eine beträchtliche Vermehrung der Erythrozyten hervorrufen, eine Erscheinung, welche die Verfasser als Blutausbildung ansehen. Substanzen, welche eine bedeutende Tonuserhöhung in den Erfolgsorganen der rein sympathischen Nerven bewirken, wie z. B. das Adrenalin, erzeugen durch einen intensiven Knochenmarkreiz langdauernde neutrophile Hyperleukozytose, mit Hypo- beziehungsweise Aneosinophilie, während umgekehrt Substanzen, welche eine starke Tonuserhöhung in den Erfolgsorganen der autonomen Nerven bedingen, wie z. B. das Pilokarpin, eine vorübergehende Zurückhaltung der neutrophilen Zellen in den inneren Organen und mehr oder minder ausgesprochene Hypereosinophilie erzeugen, der meist konsekutives Umschlagen in ein neutrophiles, eosinophiles Blutbild folgt. Der den ganzen Organismus betreffende chemotaktische Reiz verläuft parallel mit Tonusschwankungen im vegetativen Nervensystem.

Über den Einfluß des Adrenalins auf die Erythrozyten wäre zu bemerken, daß Angaben vorliegen, denen zufolge eine Zerstörung der roten Blutkörperchen und bei chronischer Adrenalisierung eine starke Abnahme ihrer Zahl eintritt *(Loeper* und *Crouzon (a), Austoni* und *Tedeschi, Carraro)*. Neuestens zeigt *Parisot*, daß das Adrenalin nicht nur in vitro, sondern auch in vivo Hämolyse hervorruft. Milz und Leber wirken be-

günstigend auf die Adrenalinhämolyse. In den hämopoetischen Organen äußert sich der Einfluß des Adrenalins beim Kaninchen nach *Loeper (a)* zunächst in dem Auftreten einer großen Menge von Myelozyten im Knochenmark, dann tritt eine Abnahme derselben ein und gleichzeitig vermindern sich auch die Erythroblasten, während Lymphozyten und Plasmazellen vermehrt erscheinen. *Foà* fand bei Hunden und Meerschweinchen in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen zahlreiche Zellen mit phagozytierten Erythrozyten.

Eine besondere Besprechung erfordert der Einfluß des Adrenalins auf den **Stoffwechsel.** Nach den Untersuchungen von *Kraus* und *R. Hirsch (d)* sowie *Quest* zeigt der Stickstoffumsatz gesunder Hunde nach der intravenösen oder subkutanen Zufuhr von Adrenalin nur geringe Schwankungen. Die geringfügigen Steigerungen des N-Umsatzes können durch die gleichzeitige Glykosurie, sowie durch die nach der subkutanen Injektion eintretenden Hautnekrosen erklärt werden. Bei Hungertieren fanden *Eppinger, Falta* und *Rudinger (a)* eine starke Steigerung des Eiweißumsatzes durch Adrenalin. Fettfütterung erhöht noch die Adrenalinwirkung. Die bei Hungertieren unmittelbar nach der Adrenalininjektion eintretende Steigerung der N-Ausscheidung, welche auch *Underhill* und *Closson (c)* nachweisen konnten, kann natürlich nicht auf die Hautnekrose bezogen werden. *Eppinger, Falta* und *Rudinger* erblicken in der Steigerung des Eiweiß- und Fettumsatzes durch Adrenalin den Ausdruck einer Förderung der Schilddrüsenfunktion.

Beim Kaninchen ist der Einfluß des Adrenalins auf die Eiweißzersetzung nicht prägnant. *G. Bayer (b)* fand bei einem Hungertier keine Änderung der Stickstoffausfuhr, während bei zwei gefütterten Tieren die Stickstoffausscheidung bedeutend zunahm und die früher positive N-Bilanz negativ wurde.

In bezug auf den Purinstoffwechsel gibt *Falta (e)* an, daß durch das Adrenalin nicht nur die Harnsäure, sondern auch die Alantoinausscheidung beträchtlich gesteigert wurde.

Den Mineralstoffwechsel betreffend, konnte *Biberfeld (a)* feststellen, daß nach subkutaner Adrenalininjektion beim Hunde und Kaninchen die Kochsalzkonzentration des Harnes stark abnimmt, während die absolute Menge des NaCl meist bedeutend zunimmt, indem die Verminderung der Konzentration durch die Vermehrung der Harnmenge überkompensiert wird. Ist die Diurese nicht gesteigert, dann nimmt auch die absolute Menge des ausgeschiedenen Salzes bedeutend ab. Nach Untersuchungen von *Falta, Bolaffio* und *Tedesco* steigt nach Adrenalin die Ausscheidung des Phosphors im Harn auf das dreifache, des Kaliums und Natriums auf das vierfache der Norm. Diese Vermehrung des Salzstoffwechsels tritt auch bei thyreoidektomierten Tieren ein, bei welchen die Vermehrung des Eiweißzerfalles ausbleibt. Der Salzstoffwechsel wird demnach vom Adrenalin direkt, ganz unabhängig von den übrigen Stoffwechselverhältnissen beeinflußt.

Der Kalkstoffwechsel nach Adrenalinzufuhr verhält sich nach *Quest (c)* in der Weise, daß die Gesamtkalkausscheidung stark zunimmt, und zwar auf Rechnung der Kalkausscheidung durch den Darm, während der Harnkalk vermindert ist. Diese Verschlechterung der Kalkbilanz zeigt, daß die von *Stoeltzner* bei der Rachitis und von *Bossi* bei der Osteomalazie durch Adrenalin erzielten therapeutischen Effekte nicht durch die Beeinflussung des Kalkstoffwechsels bedingt sein können. Es wäre immerhin möglich, daß das Adrenalin die Aufnahmsfähigkeit des osteoiden Gewebes für Kalzium fördert *(Stoeltzner)*, denn *Carnot* und *Slavu* geben an, daß das Adrenalin die Regeneration des Knochens begünstigt und die Zeit der Konsolidation des Callus abkürzt.

Jener Teil des Stoffwechsels, bei welchem der Einfluß des sympathischen Nervensystems bereits heute zweifellos feststeht, ist der **Kohlehydratstoffwechsel.** Das Verhalten desselben dem Adrenalin gegenüber ist demnach von besonderem Interesse.

Als *Blum (f)* im Jahre 1901 die wichtige Entdeckung machte, daß nach intravenöser oder subkutaner Injektion von Nebennierenextrakt bei den verschiedenen Versuchstieren eine **Glykosurie** auftritt, welche auch am Hungertier oder nach vorangegangener Fütterung mit kohlenhydratfreier Nahrung zu beobachten ist, war man zunächst geneigt, diese besondere Wirkung des Nebennierenextraktes als eine toxische zu betrachten. Sie bildete den Gegenstand eifriger und eingehender Untersuchungen, die zu dem Resultate geführt haben, daß wir heute auch in der Glykosurie nach Adrenalinzufuhr eine der Äußerungen der physiologischen Wirkung dieser merkwürdigen Substanz erblicken.

Nach *Blums* Mitteilung sind seine Angaben von verschiedenen Seiten geprüft und bestätigt worden. Es zeigte sich, daß die Glykosurie nicht nur nach Einverleibung von Extrakten der Nebenniere, sondern auch nach Zufuhr des aktiven Prinzipes, des Adrenalins, in der gleichen Weise in Erscheinung tritt, so daß allgemein die Anschauung akzeptiert wurde, derzufolge die Glykosurie als ein Wirkungseffekt des Adrenalins zu betrachten ist. Der einzige Autor, der dieser Auffassung gegenüber eine Ausnahmsstellung einnimmt, ist *Landau (d),* welcher die glykosurische Wirkung einer Substanz zuschreibt, die aus der Nebennierenrinde stammt.

Über die **Adrenalinglykosurie** sind folgende nähere Daten festgestellt worden. Die Glykosurie tritt schon nach Einverleibung relativ geringer Dosen (0·01—0·1 *mg* Adrenalin) nach kurzer Zeit auf, ist aber im allgemeinen durch subkutane und intraperitoneale Applikation leichter zu erzielen als durch intravenöse Injektion *(O. Löwi) (a).* Über die Ursache dieser auffallenden Erscheinung werden wir später noch Aufklärung gewinnen. Hier sei nur bemerkt, daß nach Applikation von 1—2 *mg* Adrenalin subkutan die Glykosurie bereits nach einer halben Stunde bis spätestens nach 2 Stunden eintritt und ungefähr 3 Stunden, manchmal auch den nächsten Tag noch anhält. Bei wiederholten Injektionen derselben Dosis am selben Tier tritt die Glykosurie nicht mehr regelmäßig ein. An einem Tage erscheint noch viel

Zucker im Harn, am anderen Tage vielleicht kein Zucker mehr und endlich kann die Glykosurie dauernd versagen.

Die Glykosurie nach Adrenalinzufuhr geht, wie dies zuerst von *Metzger (b)* gezeigt wurde, mit einer Hyperglykämie einher. *Bierry* und *Gatin-Gruzewska (a), Noël Paton (a),* welche den vermehrten Zuckergehalt des Blutes an Kaninchen und Hunden festgestellt haben, zeigten zugleich, daß das Adrenalin bei hungernden Tieren zum Glykogenschwunde in der Leber und Muskulatur führt, ja sogar ein sicheres Mittel ist, um Tiere glykogenfrei zu machen. *Drummond* und *Noël Paton* konnten bei gefütterten Kaninchen durch kleine Adrenalindosen keine Veränderung des Leberglykogens erzielen, erst bei einer durch große Dosen hervorgerufenen akuten Vergiftung. Daß bei der akuten Adrenalinwirkung das Glykogen zum größten Teil schwindet, und zwar sowohl aus der Leber, als auch aus den Muskeln, ist durch weitere Untersuchungen *(Agadschanianz, Doyon, Morel* und *Kareff, Wolownik)* sicher festgestellt. Histologisch läßt sich die Verminderung, beziehungsweise das Verschwinden des Leberglykogens von der Peripherie des Azinus gegen das Zentrum hin nachweisen; das Nierenglykogen ist namentlich nach mehreren Adrenalininjektionen vermehrt *(Addari). L. Pollak (b)* zeigte, daß nach vorhergehender Fütterung mit Glykose oder Lävulose das in der Leber aufgestapelte Glykogen durch große Dosen von Adrenalin zum völligen Verschwinden gebracht wird. Gegenüber kleinen Adrenalindosen äußerte sich eine beträchtliche Differenz, je nachdem das Leberglykogen aus Lävulose oder Glykose gebildet wurde. Das Lävuloseglykogen war wesentlich resistenter.

Es ist schon seit *Blum* bekannt, daß die Glykosurie auch bei lange hungernden Tieren vorhanden ist. Später behauptete allerdings *Blum (g),* daß durch langes Hungern glykogenarm gemachte Hunde keine oder nur eine geringfügige Adrenalinglykosurie zeigen, und daß bei solchen Tieren erst nach längerer Fütterung mit Olivenöl eine deutliche Zuckerausscheidung auftritt. Er bezog dies auf eine Glykogenbildung aus dem Glyzerin des verabfolgten Fettes. *Velich (e)* fand, daß bei Fröschen nach Exstirpation des Fettkörpers die einer glykosurisch wirkenden Adrenalininjektion folgende zweite Injektion unwirksam war. Nach seiner Ansicht hatte die erste Injektion das in der Leber befindliche Glykogen aufgezehrt, die de norma aus dem Fett des Fettkörpers erfolgende Regeneration des Glykogens konnte nicht eintreten, und infolge des Glykogenmangels blieb dann die Glykosurie aus. Aus den Versuchen von *Herter* und *Richards*, sowie aus neueren von *Ringer* ging hervor, daß durch Hungern oder Phloridzininjektion ihres Glykogenvorrates beraubte Hunde keine Adrenalinglykosurie zeigen; demgegenüber konnte *L. Pollak* die auffallende Tatsache feststellen, daß bei hungernden Kaninchen und auch bei solchen, die durch Strychnin völlig glykogenfrei gemacht wurden, die wiederholte Zufuhr von Adrenalin nicht nur eine Zuckerausscheidung im Harn, sondern auch eine Glykogenaufstapelung in der Leber herbeiführe. Die Glykogenansammlung ist von einer solchen Größe, wie sie sonst nur bei kohlehydratgefütterten

Tieren zur Beobachtung kommt. Nachdem es festgestellt ist (*Underhill* und *Closson (c), Eppinger, Falta* und *Rudinger*), daß bei hungernden Tieren der Eiweißumsatz durch Adrenalin sehr stark gesteigert wird, könnte vielleicht in der durch den gesteigerten Umsatz bedingten Glykogensparung die Ursache dieser auffallenden Erscheinung gesucht werden. Mit Rücksicht auf die großen Glykogenmengen, welche *Pollak* finden konnte, ist er nicht geneigt, die Ursache der Glykogenvermehrung im gesteigerten Eiweißumsatz allein zu erblicken, läßt vielmehr die Frage nach dem Entstehen des Glykogens vorläufig noch offen.

Zur Beantwortung der Fragen, warum die intravenöse Adrenalininjektion nicht immer von Glykosurie gefolgt ist, und warum nach mehrmaligen subkutanen Adrenalininjektionen, bei der sogenannten Adrenalingewöhnung die Glykosurie auch so häufig vermißt wird, stellte *Pollak* fest, daß die intravenöse Injektion von Adrenalin regelmäßig zur Hyperglykämie führt, daß diese jedoch nicht hochgradig genug ist, um bei der gleichzeitigen Diuresehemmung eine Glykosurie zu erzeugen. Wird aber für gleichzeitige Diurese gesorgt, so tritt Zucker in den Harn über. Bei der subkutanen Adrenalininjektion ist die Hyperglykämie hochgradig genug, um auch ohne gleichzeitige Diuresesteigerung Glykosurie zu veranlassen. Wiederholte subkutane Adrenalininjektionen führen zu einer so hochgradigen Hyperglykämie, wie sie sonst ohne gleichzeitige Diurese eintritt. Da die Ausscheidung eines zuckerhaltigen Harnes zuweilen ausbleibt, muß angenommen werden, daß entweder eine Gewöhnung der Nieren an den hohen Blutzuckergehalt durch den chronischen Adrenalingebrauch oder eine spezifische Beeinflussung der Nieren eintritt.

Die nähere Erkenntnis der Adrenalinglykosurie ist von *W. Straub (b)* und seinem Schüler *H. Ritzmann* am meisten gefördert worden. Nachdem *Kretschmer* festgestellt hatte, daß der auffällige Mangel einer Dauerwirkung des Adrenalins auf die Gefäße in der leichten Oxydierbarkeit dieser Substanz begründet ist, und daß man somit eine dauernde Adrenalinwirkung auf den Gefäßtonus nur durch eine dauernde Applikation von Adrenalin erreichen kann, zeigte *Ritzmann*, daß auch die Glykosurie genau solange dauert, als im Blut Adrenalin vorhanden ist. Läßt man stark verdünntes Adrenalin durch eine Vene kontinuierlich in das Blut einfließen, so zeigt sich, daß mit einer Lösung von der Konzentration 1 : 2 Millionen bei einer Einflußgeschwindigkeit von zirka 2 cm^3 pro Minute keine Glykosurie zu erzielen ist. Erst wenn die Einflußgeschwindigkeit 3—4 cm^3 beträgt, beginnt Zucker im Harne aufzutreten. Zwischen der Konzentration des im Blute vermehrten Adrenalins und der Menge des im Harne ausgeschiedenen Zuckers besteht in engen Grenzen direkte Proportionalität, so daß ceteris paribus zu jeder Einflußgeschwindigkeit einer Lösung von gegebener Konzentration eine Glykosurie gehört, die in gleicher Zeit gleiche Mengen von Zucker liefert. Die Glykosurie tritt erst nach einem längeren Latenzstadium ein, welches wohl am besten so zu erklären ist, daß der chemische Vorgang der Zuckermobilisierung eine gewisse Zeit beansprucht.

Auch zwischen dem Glykogenreichtum der Tiere und der Glykosurie bestehen nahe Beziehungen, denn an glykogenreichen Tieren bewirkt bereits die Hälfte der Dosis eine quantitativ gleiche Zuckerausscheidung, wie beim normalen Tier die doppelte Menge. Beim glykogenarmen Tier ist die zur Glykosurie notwendige Adrenalinmenge noch erheblich größer.

Nach *Ritzmann* eignet sich für Versuche, in welchen der physiologische Vorgang der Adrenalinglykosurie studiert werden soll, nur die direkte Einverleibung in das Blut, während der Modus der einmaligen subkutanen Injektion den natürlichen Verhältnissen nicht entspricht. Es läßt sich auch feststellen, daß für den gleichen glykosurischen Effekt bei der subkutanen Applikation des Adrenalins bedeutend größere Mengen notwendig sind, als bei intravenöser kontinuierlicher Applikation. So waren beispielsweise in einem Versuche 2 *mg* Adrenalin subkutan notwendig, um eine Menge von 0·64 *g* Zucker in den Harn zu treiben, während bei dem Einfließen von verdünnter Adrenalinlösung bereits 0·4 *mg* Adrenalin genügten, um den gleichen glykosurischen Effekt zu erzielen. Von den subkutan injizierten 2 *mg* sind also 1·6 *mg* oder 80% zugrunde gegangen, ohne glykosurisch zu wirken.

Daß bei der intravenösen Adrenalinzufuhr die Glykosurie auch von der Diurese abhängig ist, geht aus den früher erwähnten Beobachtungen *Pollak*s hervor. Auch *Ritzmann* erwähnt, daß in mehreren Versuchen die Diurese vollständig versagt hat und die Tiere zugrunde gegangen sind, ohne von der einverleibten Flüssigkeit etwas ausgeschieden zu haben. Die Beobachtung, daß auch beim konstanten Einströmen von Adrenalin ins Blut eine wirksame Einflußgeschwindigkeit nach einiger Zeit wirkungslos wird (im Gegensatz zu den bei der Gefäßwirkung festgestellten Ergebnissen *Kretschmer*s) und erst eine stärkere Konzentration wieder glykosurisch wirkt, ist durch vorübergehende Erschöpfung der Zuckerdepots, beziehungsweise der Vorstufen des Zuckers zu erklären.

Durch diese Untersuchungen über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie wird es äußerst unwahrscheinlich, daß die Wirkung des Adrenalins sich unmittelbar auf die Bildung des im Harn ausgeschiedenen Zuckers erstreckt.[1]) Es handelt sich vielmehr um eine Beeinflussung des Vorganges der Verteilung des Zuckers im Blute. Nachdem wir wissen, daß das Adrenalin in bezug auf seine Gefäßwirkung als ein der Sympathicusreizung gleichwirkendes Agens anzusehen ist, und es andererseits bekannt ist, daß die nervöse Reizung auf Sympathicuswegen den Zuckerstichdiabetes macht, so ist mit Rücksicht auf die Analogie im Mechanismus der glykosurischen und vasokonstriktorischen Wirkung dieser Substanz die Annahme naheliegend, daß der Angriffspunkt des Adrenalins jene Sympathicusfasern sind, deren zentrale Reizung den Effekt der Piqûre (des Zuckerstichs) bewirkt. Ebenso wie das Adrenalin auf dem Wege des Sympathicus den Gefäßtonus steigert, steigert es auch

---

[1]) *Pellegrino (i)* faßt die Adrenalinglykosurie als myogene auf.

den **Zuckertonus**, d. h. die Konzentration des Zuckers im Blute und führt zur Hyperglykämie, welche von einer Glykosurie gefolgt ist.

Auf die große Ähnlichkeit des Zuckerstiches mit der durch Adrenalin erzeugten Glykosurie hat zuerst *Blum (f)* hingewiesen und der Vermutung Ausdruck gegeben, daß der Zuckerstich auf dem Wege über die Nebennieren wirksam sei. Weitgehende Analogien zwischen dem Zuckerstich und der experimentellen Adrenalinglykosurie konnten *Eppinger, Falta* und *Rudinger (a)* bei ihren Untersuchungen nachweisen. Sie fanden, daß in beiden Fällen nach Exstirpation der Schilddrüse keine Glykosurie eintritt, daß aber eine in der Verminderung der Stickstoffausscheidung nachweisbare Mobilisierung der Kohlehydrate erfolgt, die dann infolge der nunmehrigen Überfunktion des Pankreas verbrennen. Eine weitere Analogie besteht im Verhalten pankreasloser Hunde gegenüber beiden Eingriffen. Diese zeigen nämlich nach dem Zuckerstich *(Hédon* und *Kaufmann)* und ebenso nach der Adrenalinzufuhr eine weitere Steigerung der Glykosurie und Hyperglykämie. Auf Grund dieser Feststellungen kommen die Autoren zu dem Schlusse, daß die Zuckerausscheidung nach der Piqûre auf einer Entladung des chromaffinen Systems beruht.

Wie bereits pag. 383 erwähnt, konnte *A. Meyer* schon früher zeigen, daß nach Entfernung der Nebennieren beim Kaninchen der Zuckerstich erfolglos bleibt, und dieser Befund ist von *Landau (d)* und dann von *Kahn (d)* bestätigt worden. *Kahn (f)* gelangt auf Grund neuer Versuche zu dem Schlusse, daß die Zuckerstichwirkung auf einer durch zentralen Reiz ausgelösten, auf dem Wege des Splanchnicus vermittelten abnormen Adrenalinsekretion in der Marksubstanz der Nebenniere beruht.

Nach *Watermann* und *Smit* führt der Zuckerstich ebenso wie die Reizung des Splanchnicus zu einer, mit Hilfe der Froschpupillenreaktion nachgewiesenen Vermehrung des Adrenalins im Blute. *Kahn* konnte allerdings diesen Befund nicht bestätigen. Dem mit Hilfe der *Ehrmann*schen Reaktion erbrachten Adrenalinnachweise kann man wohl heute eine Beweiskraft nicht zuschreiben. Wichtiger ist, daß *v. Brücke (e)* auch mit Hilfe der Froschdurchspülungsmethode nach Piqûre keine merkbare Erhöhung der vasokonstriktorischen Wirkungen des Serums nachweisen konnte.[1]) Nachdem die gesteigerte sekretorische Tätigkeit des Nebennierenmarkes nach der Piqûre durch die Untersuchungen von *Kahn* nunmehr erwiesen ist, kommt dem Umstande, daß der vermehrte Adrenalingehalt des Blutes nicht nachzuweisen ist, keine erhebliche Bedeutung zu. Vielleicht wird das ausgeschwemmte Adrenalin rasch verbraucht und zerstört.

Der Unterschied im Mechanismus des Zustandekommens der Hyperglykämie und Glykosurie nach Adrenalin und nach dem Zuckerstich besteht darin, daß das Adrenalin durch eine periphere Sympathicusreizung seine Wirkung entfaltet, während beim Zuckerstich eine zentrale Erregung desselben Nervenapparates vorliegt.

---

[1]) Zu demselben Ergebnisse gelangte neuestens auch *R. H. Kahn.*

Im letzteren Falle, beim Zuckerstich, wird einerseits der Reiz des medullären Zuckerzentrums auf der Bahn des Splanchnicus direkt zur Leber fortgeleitet und diese veranlaßt, ihr Glykogen auszuschütten. Daß dieser Reiz an und für sich schon die unmittelbare Ursache der Glykosurie ist, geht daraus hervor, daß man durch sehr starke Reizung des zentralen Vagusstumpfes auch beim nebennierenlosen Tier eine Hyperglykämie erzeugen kann *(Starkenstein)*. Andererseits wird durch den Sympathicusreiz auch die Nebenniere veranlaßt, ihr Adrenalin in den Kreislauf auszuschütten. Wie schon aus den alten Untersuchungen von *Claude Bernard* und *Eckhard* bekannt ist, führt die Piqûre nach der beiderseitigen Splanchnicusdurchschneidung nicht mehr zur Zuckerausscheidung. Durch die Splanchnikotomie wird die Verbindung des medullären Zentrums mit der Leber und — wie wir nunmehr hinzufügen müssen — auch mit der Nebenniere unterbrochen und es kann zu keiner Hyperglykämie kommen.

In gleicher Weise wie die Piqûre sind auch die Kohlenoxyd-, bzw. Asphyxieglykosurie *(Starkenstein)* und wahrscheinlich auch die Glykosurie nach Diuretin und Koffein *(L. Pollak, Nishi)* auf eine zentrale Reizung zu beziehen, denn sie treten nach der Splanchnikotomie nicht mehr in Erscheinung. Das Adrenalin hingegen bedingt, wie *L. Pollak* zeigen konnte, auch nach der Durchschneidung der Nervi splanchnici noch regelmäßig Glykosurie. Es wirkt eben erregend auf die peripheren sympathischen Nervenendigungen wie in anderen Organen, so auch in der Leber. Das Auftreten der Glykosurie kann demnach durch die Unterbrechung der Nervenbahn gar nicht beeinflußt werden. Die Adrenalinglykosurie kann durch eine Reihe von Substanzen, die erregend auf den Sympathicus wirken (Kokain, Koffein, Paraldehyd und andere gelinde Schlafmittel) gesteigert und andererseits durch Stoffe, die in größeren Dosen den Sympathicus lähmen (Salizylsäure, Chinin, Antipyrin, stark lähmende Narkotika) gehemmt werden *(Starkenstein)*.

Durch das nähere Studium der experimentellen Adrenalinglykosurie sind auch die **Beziehungen des Adrenalins zu der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas** aufgedeckt worden. Daß die Adrenalinglykosurie mit dem Pankreasdiabetes in irgend einem Konnex steht, ließ sich schon aus den Versuchen von *Herter* und *Wakemann* vermuten. Diese Autoren zeigten, daß nach Bepinselung des Pankreas mit Adrenalin eine intensivere Glykosurie eintritt, als bei der Auftragung der Substanz auf andere Organe. *Vosburgh* und *Richards* konnten bei derselben Versuchsanordnung eine erhebliche Hyperglykämie nachweisen. *Herter* und *Wakemann* nahmen an, daß die glykosurische Wirkung des Adrenalins, gleichgültig auf welche Stelle es appliziert wird, darauf beruht, daß es zum Pankreas gelangt und dessen Oxydationskraft für Zucker herabsetzt. Dieser Anschauung entsprechend dürfte das Adrenalin beim pankreaslosen Tier keine Steigerung der bestehenden Glykosurie hervorrufen und Versuche von *Bierry* und *Gatin-Gruzewska (a)* schienen in diesem Sinne zu sprechen. Demgegenüber zeigte *Velich (e)*, daß bei gut genährten Fröschen, bei denen gewöhnlich die Zucker-

ausscheidung erst einige Tage nach Exstirpation des Pankreas eintritt, schon unmittelbar nach der Entfernung des Pankreas durch Adrenalin Glykosurie erzeugt werden kann. Ebenso fand *Lépine(p)*, daß intravenös injiziertes Adrenalin auch nach vollständiger Pankreasexstirpation bei Hunden sofort eine Glykosurie hervorruft, während gewöhnlich die Zuckerausscheidung pankreasloser Tiere erst ungefähr 5 Stunden nach der Operation eintritt.

Noël Paton(a) konnte bei Gänsen und Enten durch Adrenalin auch nach der Pankreasexstirpation Glykosurie erhalten. *Doyon, Morel* und *Kareff* fanden beim pankreaslosen Hunde nach Injektion von Adrenalin eine Steigerung des Blutzuckergehaltes und Verschwinden des Leberglykogens.

Aus diesen Versuchen ging demnach hervor, daß die Auffassung, derzufolge die Adrenalinglykosurie nur eine Form des Pankreasdiabetes sei, nicht zutreffend ist.

Eine andere Anschauung vertrat *Zuelzer (b)*. Er fand, daß bei pankreaslosen Hunden nach Unterbindung der Nebennierenvenen wegen des verhinderten Einströmens von Adrenalin in die Blutbahn, nur eine minimale Glykosurie eintritt. Nachdem es ihm gelang, durch Injektion von Pankreasextrakt beim Kaninchen das Auftreten der Adrenalinglykosurie zu verhindern, kam er zu dem Schlusse, daß der *Minkowski*sche Pankreasdiabetes eigentlich ein positiver Adrenalindiabetes sei.

Die Beobachtung, daß die Adrenalinglykosurie durch die Injektion von Pankreasextrakt gehemmt wird, konnte bei der Nachuntersuchung vielfach bestätigt werden *[Biedl* und *Offer, Makaroff, Gautrelet (c), Frugoni, Forschbach (c)]. Glaessner* und *Pick (b)* konnten die Adrenalinglykosurie nicht nur durch Pankreasextrakt, sondern auch durch subkutane Injektion von Pankreasfistelsaft des Menschen und des Hundes aufheben. Die sonstigen Wirkungen des Adrenalins im Tierkörper werden durch das Pankreasextrakt anscheinend nicht beeinflußt; die mydriatische Wirkung wird nicht paralysiert *[Glaessner* und *Pick, Comessatti (h)]*; die Adrenalindrucksteigerung wird entgegen der Angabe von *Ghedini (d)* nicht aufgehoben, sondern nur in geringem Grade insoferne beeinflußt, als das Extrakt des Pankreas ebenso, wie jenes vieler anderer Organe eine vorübergehende Blutdrucksenkung zur Folge hat (*Farini (a)* und eigene Versuche). Daß die hemmende Aktion des Pankreassaftes auf die Adrenalinglykosurie nicht auf einer direkten Zerstörung des Adrenalins beruht, wird auch dadurch bewiesen, daß die chemischen Reaktionen des Adrenalins durch Zusatz von Pankreasextrakt nicht beeinflußt werden *(Comessatti). Gautrelet* bezog die Wirkung des Pankreasextraktes auf seinen Gehalt an Cholin, doch ist von *Lohmann (d)* und ebenso von *Frank* und *Isaak (a)* gezeigt worden, daß die Injektion von Cholin ohne Einfluß auf die Adrenalinglykosurie ist. Nach *Frugoni* wäre diese Hemmungswirkung auf den Salz- bzw. Alkaligehalt des Pankreasextraktes zu beziehen, denn er fand, daß die vorherige Injektion großer Mengen von Natrium bicarbonicum die nachherige Adrenalinzufuhr in bezug auf den glykosurischen Effekt unwirksam mache.

Eine Hemmung der Adrenalinglykosurie kann durch verschiedene, den Tierkörper betreffende Schädigungen hervorgerufen werden. Nach *Aronsohn* wirkt künstliches Fieber sowie der Wärmestich hemmend, während nach *Richter*, *Ellinger* und *Seelig* der Wärmestich ohne Einfluß auf die Glykosurie ist, die nur bei gleichzeitiger bakterieller Infektion vermindert erscheint. Am wichtigsten ist die Feststellung der letztgenannten Autoren, daß bei Schädigung der Niere die Adrenalinglykosurie ausbleibt. *G. Bayer (d)* hat als Erster darauf hingewiesen, daß das Ausbleiben der Glykosurie nach Pankreasextraktinjektion durch die Zunahme der Zuckerdichtigkeit der Niere erklärt werden könnte. Er bezog sich hiebei auf die später noch näher zu erörternden Durchströmungsversuche von *J. de Meyer (h)*, in welchen der Zusatz von Pankreasextrakten zu der Durchströmungsflüssigkeit eine starke Verminderung der Zuckerausfuhr durch die Niere bewirkte. *v. Fürth* und *Schwarz (h)* konnten feststellen, daß die Adrenalinglykosurie durch einen peritonealen Reiz, wie ihn die intraperitoneale Injektion entzündungserregender Substanzen (Terpentinöl, Aleuronat) herbeiführt, in der gleichen Weise gehemmt wird, wie durch Injektion von Pankreasgewebe. Dieser peritoneale Reizzustand kann die Sekretionstätigkeit der Niere derart beeinflussen, daß die Ausscheidung der gelösten Harnbestandteile (gemessen an der Stickstoff- und Chloridausfuhr) erheblich abnimmt. Die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch intraperitoneale Injektion von Pankreasgewebe findet darin seine hinreichende Erklärung, ohne daß es notwendig wäre, an einen spezifischen Antagonismus zwischen Pankreas und Nebennierensekret zu denken. Nach den genannten Autoren wäre auch bei allen anderen Arten der Hemmung der Adrenalinglykosurie die direkte Beeinflussung der sekretorischen Nierentätigkeit in Betracht zu ziehen. Die letztere kann wohl mit Sicherheit ausgeschlossen werden bei jener Hemmung der Adrenalinglykosurie, welche ich in gemeinschaftlich mit *Offer* ausgeführten Versuchen durch die Lymphe aus dem Ductus thoracicus erzielen konnte.

Den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen bilden meine, bei der Besprechung der Pankreasfunktion noch näher darzulegenden Versuche aus dem Jahre 1898, aus welchen hervorging, daß die Lymphe eine Substanz enthält, welche den Zuckerverbrauch im Organismus beeinflußt. Nachdem nun an Hunden, welche nach Ausschaltung der Duktuslymphe glykosurisch waren, die für den Pankreasdiabetes nach *O. Löwi* charakteristische Mydriasis nach Adrenalininstillation nachgewiesen werden konnte, war die Annahme einer Wesensgleichheit des Pankreas- und Lymphdiabetes nahegelegt. Unter der begründeten Voraussetzung, daß die Lymphe das für den normalen Zuckerverbrauch notwendige innere Pankreassekret enthält, prüften wir den Einfluß der Lymphe auf die Adrenalinglykosurie und fanden nach subkutaner oder intravenöser Injektion von 80—120 cm^3 Hundelymphe eine starke Einschränkung und sogar völlige Aufhebung der glykosurischen Wirkung gleichzeitig applizierter Adrenalingaben. War schon hier eine Nierenschädigung kaum anzunehmen, so kommt eine

solche in unseren Kaninchenversuchen sicher nicht in Betracht. Die Adrenalinglykosurie beim Kaninchen konnte durch die intravenöse Injektion von Hirudin, das in den verwendeten Dosen auf die Nierentätigkeit sicher ohne Einfluß ist, prompt verhindert werden. Meines Erachtens gibt die durch das Hirudin erzeugte Vermehrung des Lymphzuflusses in die Blutbahn eine hinreichende Erklärung.

Alle Substanzen, welche in die Gruppe der Lymphagoga I. Ordnung nach *Heidenhain* gehören, wie Krebsmuskelextrakt (eigene Versuche), *Witte*-Pepton (*Glaessner* und *Pick*), beeinflussen hemmend die glykosurische Adrenalinwirkung. *Tomaszewski* und *Wilenko* konnten in weiterer Verfolgung unserer Versuche feststellen, daß alle Lymphagoga imstande sind, die Adrenalinglykosurie zu unterdrücken. Bei der Adrenalinglykosurie wäre vielleicht an die durch das Adrenalin bewirkte Einschränkung des Lymphstromes im Ductus thoracicus (*Tomaszewski* und *Wilenko*) und damit an eine ungenügende Abgabe des inneren Pankreassekretes zu denken.

Ein hemmender Einfluß des Adrenalins auf die Pankreastätigkeit kann schon aus der Beobachtung von *Benedicenti*, der zufolge große Adrenalingaben zu einem Versiegen der Pankreassekretion führen, erschlossen werden. *Glaessner* und *Pick* konnten an Pankreasfistelhunden feststellen, daß nach Injektion großer Adrenalindosen die Pankreassekretion vollkommen sistiert und gleichzeitig eine starke Glykosurie eintritt.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß das Adrenalin nicht nur die äußere Sekretion des Pankreas, sondern auch seine endokrine Funktion in hemmendem Sinne beeinflussen dürfte.

Die gegenseitigen Beziehungen zwischen Pankreas und Adrenalsystem werden wir erst im Kapitel Pankreas näher erörtern. Hier sei nur erwähnt, daß *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* einen wechselseitigen Antagonismus zwischen diesen beiden Organen annehmen. Sie fanden, daß bei pankreaslosen Hunden auf der Höhe der Stoffwechselstörung durch subkutan oder intraperitoneal appliziertes Adrenalin die Zucker- und Stickstoffausscheidung enorm gesteigert wird. Die Zuckerausscheidung wächst dabei viel stärker an, so daß der Quotient D : N Werte bis über 7 erreichen kann. Nach der Auffassung dieser Autoren bewirkt das Adrenalin außer der übermäßigen und überstürzten Mobilisierung der Kohlehydrate noch eine Hemmung der Pankreasfunktion. Die Glykosurie nach Adrenalin wird durch das Zusammenwirken beider Momente hervorgerufen.

Unter der Annahme, daß die innere Sekretion des Pankreas von dem autonomen Vagus beherrscht wird und die Reizung des Vagus eine Hypersekretion des Pankreas hervorrufen, haben *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* die Wirkung des autonom fördernden Reizgiftes, Pilokarpin, auf die Adrenalinglykosurie geprüft und gefunden, daß diese vollkommen verhindert wird.

Die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch den **Schilddrüsenapparat** ist bereits früher (pag. 161 u. ff.) ausführlich besprochen worden. Hier sei nur nochmals daran erinnert, daß nach *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*

nicht nur die glykosurische, sondern auch die blutdrucksteigernde Adrenalinwirkung nach Exstirpation der Schilddrüse fast vollständig ausbleibt. Wie *Ritzmann* gefunden hat, kann durch die Thyreoprivie bei besonders glykogenreichen Tieren der glykosurische Effekt weniger eingeschränkt sein, als der vasokonstriktorische. Die Entfernung der Epithelkörperchen wirkt steigernd auf die Intensität der Adrenalinglykosurie. Nach den genannten Autoren übt also die Schilddrüse einen fördernden, die Glandulae parathyreoideae einen hemmenden Einfluß auf die Adrenalinwirkung aus. Die Steigerung des Eiweiß- und Fettumsatzes nach Adrenalinzufuhr beziehen sie auf eine Förderung der Schilddrüsenfunktion, so daß das Adrenalin seinerseits auf die Schilddrüse einen fördernden, auf die Epithelkörperchen einen hemmenden Einfluß hätte.

Als letzte Wirkung des Adrenalins sei der Einfluß dieser Substanz auf die **Körpertemperatur** erwähnt. Die subkutane und intraperitoneale Injektion von Adrenalin erzeugt beim Hunde eine zuweilen recht erhebliche Steigerung der Temperatur *(Eppinger, Falta* und *Rudinger),* die intravenöse Zufuhr ist in dieser Richtung weniger deutlich wirksam. Auch beim Menschen ist nach subkutaner Adrenalinapplikation eine Temperaturerhöhung unter gleichzeitigem Schüttelfrost beobachtet worden *(Aschner (c), Falta, Newburgh* und *Nobel).* Es ist bisher nicht näher untersucht, ob diese Steigerung der Eigenwärme durch eine gesteigerte Wärmeproduktion oder durch die Verminderung der Wärmeabgabe zustande kommt. Durch die verstärkte Kohlehydratmobilisierung könnte eine Steigerung der Verbrennungsprozesse und durch die intensive Gefäßverengerung eine Einschränkung der Wärmeabfuhr zu gleicher Zeit erzeugt werden. Man könnte aber auch in Analogie mit den Feststellungen beim Kohlehydratstoffwechsel die Adrenalinwirkung auf die Körpertemperatur dem sog. Wärmestich an die Seite stellen und annehmen, daß das Adrenalin den Wärmetonus erhöht, indem es auf die peripheren Endigungen jener Nervenapparate erregend einwirkt, deren zentrale Reizung den Effekt des Wärmestiches bewirkt. Es liegen allerdings auch Angaben vor, denen zufolge das Nebennierenextrakt *(Oliver* und *Schaefer),* sowie auch das Adrenalin *(Taramasco, v. Poehl, Wolownik)* die Temperatur herabsetzt. *H. Freund (b)* fand, daß beim Kaninchen die intravenöse Adrenalininjektion in der Dosis von 0·025 *mg* einen leichten, 0·05 *mg* einen starken Anstieg, 0·1 *mg* ein Absinken der Körpertemperatur bewirkt. *K. Feri* konnte in noch nicht veröffentlichten Versuchen in unserem Laboratorium feststellen, daß das in der Dosis von 1 *mg* subkutan applizierte Adrenalin bei normalen und künstlich fiebernden Kaninchen die Temperatur stets um ungefähr 1° C herabsetzt. Ältere, deutlich rote Adrenalinlösungen scheinen unwirksam zu sein oder temperaturerhöhend zu wirken.

Die nachstehenden Tabellen geben eine Übersicht aller bisher bekannten Wirkungen des Adrenalins und enthalten zugleich zum Vergleiche die vorliegenden Daten über sympathische und autonome Innervation der vegetativen Organe.

Übersichtstabelle zum Vergleiche der Adrenalinwirkung mit dem Reizeffekte sympathischer und autonomer Nerven.

Organ und Gewebe	Wirkung des Adrenalins	Wirkung der Reizung: von thoracico-lumbalen sympathischen Nerven	Wirkung der Reizung: von kranial-autonomen Nerven	Wirkung der Reizung: von sakral-autonomen Nerven
Herz: Vorhöfe	Schlag beschleunigt und verstärkt	Schlag beschleunigt und verstärkt	Hemmung (N. vagus)	
Kammern: Säugetiere	Verstärkung d. Schläge	Verstärkung d. Schläge	Hemmung (N. vagus)	
Vögel *(Elliott)*	keine Wirkung	keine Wirkung *(Gaskell)*	Keine Hemmung	
Reptilien (Schildkröte, *Elliott)*	keine Wirkung	keine Wirkung *(Gaskell)*	Keine Hemmung	
Amphibien	Verstärkung d. Schläge	Verstärkung d. Schläge		
Fische (Selachier, *Biedl*)	Verstärkung d. Schläge			
Wirbellose (Krebs, *Elliott*)	keine Wirkung			
Koronargefäße	Dilatation n. vorübergehender Konstriktion *(Brodie* u. *Cullis)*	Dilatation	Konstriktion? (N. vagus)	
ausgeschnittener Streifen *(Langendorff)*	Erschlaffung			
Gefäße: Hirngefäße *(Biedl* u. *Reiner)*	Direkte Wirkung: Konstriktion	Konstriktion	Dilatation (?) (N. vagus)	
Retinalgefäße *(Kahn)*	nach intrav. Injektion: passive Dilatation			
Gefäße der Wangenschleimhaut	Konstriktion *(Elliott)*	Dilatation *(Dastre* u. *Morat)*	Konstriktion (N. lingualis) *(Löwi* u. *Fröhlich)*	
Gefäße der Zungenschleimhaut und der Speicheldrüsen	Konstriktion	Konstriktion	Konstriktion u. Dilatation	
Gefäße der Lunge	keine sichere Wirkung	keine sichere Wirkung		
Gefäße der Baucheingeweide:				
Milz	Konstriktion	Konstriktion		
Dünndarm	Konstriktion	Konstriktion		
Rectum				Dilatation (N. pelvicus)
Niere	elektive Konstriktion *(Jonescu)*	Konstriktion		
Innere Genitalorgane	Konstriktion	Konstriktion		
Äußere Genitalorgane (Penisgefäße)				Dilatation (N. pelvicus = N. erigens)

Organ und Gewebe	Wirkung des Adrenalins	Wirkung der Reizung		
		von thoracico-lumbalen sympathischen Nerven	von kranial-autonomen Nerven	von sakral-autonomen Nerven
Gefäße der Haut u. Muskulatur	Direkte Wirkung: Konstriktion Intraven. Injektion: passive Dilatation	Konstriktion		
Drüsen: Tränendrüsen	Sekretion	Sekretion		
Schleimdrüsen (Mund, Oesophagus)	Sekretion	Sekretion		
Speicheldrüsen	Sekretion (Sympathicusspeichel)	Sekretion (Sympathicusspeichel)	Sekretion (Chorda tympani) (Chordaspeichel)	
Magendrüsen	Sekretion *(Yukawa)*		Sekretion (N. vagus)	
Leber	geringe Gallensekretion	Gallensekretion		
Pankreas	Verstärkg. (Hemmung) der Sekretion	Sekretion	Sekretion (N. vagus)	
Nebenniere	Vasokonstriktion u. -dilatation	Sekretion (Vasodilatation) *(Biedl, Tschebokzaroff, Neuman)*		
Niere	primäre Hemmung dann verstärkte Sekretion *(Bardier u. Fränkel)*			
Schweißdrüsen	keine Sekretion!	Sekretion		
Haut- und Nickhautdrüsen des Frosches	Sekretion	Sekretion		
Lymphbildung	vermehrt (Ödem), verstärkter Ausfluß von Lymphe aus d. Duct. thor. *(Camus)*			
Resorption	verlangsamt			

Stoffwechsel:				
Zuckertonus	erhöht (Glykosurie)	erhöht (Glykosurie) Zuckerstich		
Wärmetonus	erhöht (?)	erhöht Wärmestich		
Glatte Muskulatur:				
Verdauungskanal: Oesophagus	Erschlaffung	Erschlaffung	Kontraktion	
Cardiasphincter	Erschlaffung	Erschlaffung	Kontraktion u. Erschlaffung *(Langley)*	
Magen: Katze, Kaninchen	Hemmung	Hemmung	zuerst Hemmung, dann starke Kontraktion *(Langley)*	
Vögel	Hemmung	Hemmung		
Frosch	Kontraktion	Kontraktion	? } N. vagus	
Gallenblase	Erschlaffung	Erschlaffung	Kontraktion u. Erschlaffung *(Bainbridge u. Dale)*	
Gallengang	Kontraktion	Kontraktion		
Dünndarm: Säuger	Hemmung	Hemmung	Kontraktion u. Hemmung *(Bayliss u. Starling)*	
Vögel	Kontraktion	Kontraktion	?	
Ileocoecalsphincter (Katze)	Kontraktion	Kontraktion	keine Wirkung	
Colon u. Rectum	Erschlaffung	Erschlaffung		Kontraktion des Endabschnittes (Vögel)
Musc. Recto-coccygeus	Erschlaffung	Erschlaffung		Kontraktion
Analsphincter, intern				
Kaninchen	Erschlaffung	Erschlaffung		rasche Erschlaffung
Hund u. Katze	Kontraktion	Kontraktion		variabel
Vögel	Kontraktion	Kontraktion		?
Harnapparat: Ureter	Kontraktion	Kontraktion (?)		Erschlaffung (?) } N. pelvicus
Harnblase: Katze u. Affe	Erschlaffung	Erschlaffung		Kontraktion
Hund u. Kaninchen	indifferent	indifferent		Kontraktion
Frettchen (Mustelus) u. Ziege *(Elliott)*	Kontraktion	Kontraktion		Erschlaffung
Frosch	Kontraktion	Kontraktion		
Urethra	Kontraktion (?)	Kontraktion (?)		Erschlaffung (?)

Organ und Gewebe	Wirkung des Adrenalins	Wirkung der Reizung		
		von thoracico-lumbalen sympathischen Nerven	von kranial-autonomen Nerven	von sakral-autonomen Nerven
Genitalapparat:				
Uterus, Tuben, Vagina, virginal	Kontraktion	Erschlaffung u. Kontraktion		
schwanger	starke Kontraktion	starke Kontraktion		
Samenblase, Vasa deferentia	Kontraktion	Kontraktion		
Äußeres Genitale:				
Musc. Retractor penis	Kontraktion	Kontraktion		Erschlaffung *(Langley)*
Anogenitalmuskeln	Kontraktion	Kontraktion (stärker)		Erschlaffung (N. pelvicus)
Tunica dartos *(Lieben)*	Erschlaffung keine Wirkung	Kontraktion		
Lunge: Bronchialmuskeln	Erschlaffung (?)	keine Wirkung	Kontraktion (N. vagus)	
Haut: Arrectores pilorum, Säuger	Kontraktion schwach	Kontraktion stärker		
Vögel	Kontraktion	Kontraktion		
Auge:				
M. retractor palpebr. tert.	Kontraktion	Kontraktion	Hemmung (N. abducens) *(Löwi u. Fröhlich)*	
Lidmuskeln	Kontraktion (Eröffnung d. Lidspalte)	Kontraktion		
Orbitalmuskel	Kontraktion (Protrusio bulbi)	Kontraktion		
Pupille: Sphincter iridis			Kontraktion (N. oculomot., Ziliarnerven)	
Dilatator	Kontraktion nach Entfernung d. ober. Halsganglion stärker	Kontraktion, paradoxe Kontraktion		
M. ciliaris			Kontraktion (Ziliarnerven)	
Pigmentzellen:				
Haut *(Lieben)*	Kontraktion	Kontraktion *(Gaupp)*		
Retina *(Klett)*	Kontraktion			

Der Angriffspunkt des Adrenalins.

In den Schlußfolgerungen seiner ersten Arbeit über die Wirkung des Nebennierenextraktes (1901) betonte *Langley,* daß diese Substanz niemals solche Effekte hervorruft, wie sie durch kranial- oder sakralautonome Nerven erzeugt werden. Sie bewirkt niemals Erscheinungen, wie sie bei der Reizung des Oculomotorius am Auge, des Vagus am Herzen oder am Darmkanal, des Nervus pelvicus am Enddarm, an der Harnblase und an den inneren Genitalien hervorgerufen werden. Die vermehrte Speichelsekretion kann nicht als Ausnahme betrachtet werden, denn sie ist nicht mit einer Vasodilatation verknüpft, wie die Reizung der Chorda tympani. Hingegen ist es bemerkenswert, daß nahezu alle Effekte gleich sind jenen, welche man durch Reizung sympathischer Nerven erzielen kann. In vielen Fällen sind die Wirkungen des Extraktes und der elektrischen Reizung der sympathischen Nerven geradezu identisch. Wenn sich demnach aus diesen Beobachtungen die Anschauung aufdrängt, daß das Nebennierenextrakt eine spezifische Reizung auf sympathische Nervenendigungen besitzt, so kann *Langley* mit Rücksicht auf die Tatsache, daß diese Wirkungen am Auge, an den Gefäßen, der Submaxillardrüse und an Haarmuskeln selbst nach der Degeneration der postganglionären Fasern erhalten bleiben, nicht leugnen, daß auch eine direkte Einwirkung auf die glatte Muskulatur vorhanden sein könnte.

Vier Jahre später hob dann *Elliott* die Tatsache besonders hervor, daß trotz der Differenzen in der Art der sympathischen Innervation bei verschiedenen Tieren das Adrenalin doch überall auf glatte Muskeln in der gleichen Weise wirkt, wie die Reizung der entsprechenden sympathischen Nerven. Die Wirkungsintensität des Adrenalins variiert nur mit der Häufigkeit der normalen physiologischen Impulse, welche die einzelnen Muskeln auf Sympathicuswegen im Verlaufe des Lebens empfangen. Die physiologische Reizwirkung des Adrenalins ist zweifellos eine periphere. Doch bedarf die Frage, an welchem Punkte der Peripherie diese Substanz angreift, noch einer näheren Erörterung. Zunächst käme die periphere sympathische Nervenendigung oder der glatte Muskel selbst in Betracht.

Die direkte Muskelwirkung des Adrenalins wurde durch verschiedene Beobachtungen nahegelegt und früher von den meisten Autoren angenommen. *Lewandowsky* und selbst *Langley* neigten zu dieser Anschauung vor allem deswegen, weil es durch zahlreiche Beispiele festgestellt war, daß durch eine sogenannte degenerative Sektion der sympathischen Nerven, d. h., wenn nach der Durchtrennung des Nerven die Degeneration bereits eingetreten ist, die Wirkung des Adrenalins nicht geändert wurde. Andererseits zeigten aber die Versuche von *Brodie* und *Dixon,* daß das Adrenalin unwirksam wird, wenn die sympathischen Nervenendigungen durch Apokodein gelähmt werden, obwohl durch direkt auf die Muskulatur

einwirkende Agentien (wie Chlorbaryum) bewiesen werden kann, daß die Muskeln ihre Kontraktilität noch bewahrt haben. Nachdem man an eine chemische Vernichtung des Adrenalins durch das Apokodein kaum denken kann, bleibt nur die Annahme übrig, daß durch das Apokodein jener Bestandteil des Gewebes ausgeschaltet wurde, welcher de norma der Empfänger des Adrenalinreizes ist.

Brodie und *Dixon* lokalisierten den Adrenalinreiz in die sympathische Nervenendigung, definierten die letztere „als das zwischen Nerv und Muskel eingeschaltete Verbindungsglied, welches aber weder der Nerven- noch der Muskelfaser als Bestandteil angehört". Dieses „neuro-muscular junctional tissue" müßte nach der Durchschneidung des Nerven nicht degenerieren, so daß das Bestehenbleiben der Adrenalinwirkung nach der degenerativen Nervendurchschneidung verständlich wäre.

Die histologische Grundlage für diese Annahme wäre in einem Befunde gegeben, über welchen *Fletcher* (1897) berichtet hat. Im Retractor penis der Ratte fand *Fletcher* ein durch vitale Methylenblaufärbung nachweisbares nervöses Netzwerk, das nicht degeneriert, wenn auch der zugehörige motorische oder hemmende Nerv durchschnitten ist, wohl aber verschwindet, wenn beide Nerven zugleich durchschnitten werden. Wenn ein solches peripheres Netzwerk in allen doppelt innervierten glatten Muskeln vorhanden wäre, könnte man das Erhaltenbleiben der Adrenalinwirkung nach der degenerativen Sympathicusdurchschneidung auf das Intaktbleiben dieses Gewebsteiles beziehen.

Elliott untersuchte nun das Verhalten verschiedener Muskeln gegenüber dem Adrenalin: 1. nach der Denervation (i. e. degenerative Sektion der postganglionären sympathischen Nerven), 2. nach der Dezentralisation (i. e. degenerativen Sektion der präganglionären sympathischen Nerven). An einem denervierten Abschnitt des Retractor penis des Hundes war durch Nervenreizung keine Kontraktion zu erzielen, das Adrenalin war aber hier besser wirksam, als an dem normalen Muskelanteil. An der Harnblase der Katze war nach der Dezentralisation und Denervation die Reizung des Nervus hypogastricus und des Nervus pelvicus wirkungslos, Adrenalin erzeugte aber Erschlaffung der Blase und Konstriktion der Urethra. An der Iris der Katze konnte nach Entfernung des Ganglion cervicale supremum und des Ziliarganglions, sowie seiner Ausläufer, der Ziliarnerven, durch Instillation oder intravenöse Injektion von Adrenalin eine maximale, anhaltende Pupillendilatation erzielt werden, während nach Physostygmin eine Myosis nur an dem normalen Kontrollauge eintrat. Durch diese Versuche wird zunächst nur gezeigt, daß die auf Adrenalin reagierenden Gewebe nach der Dezentralisation und noch mehr nach der Denervation eine größere Empfindlichkeit für diese Substanz erlangen. Nachdem aber das gleiche Verhalten auch bei dem sicherlich doppelt innervierten Retractor penis zutrifft, kann die erhaltene Adrenalinempfindlichkeit nicht auf die Persistenz des *Fletcher*schen nervösen Netzwerkes bezogen werden, dessen Intaktheit von der Nervenzelle des peripheren Ganglions abhängig ist.

Der Angriffspunkt des Adrenalins kann somit nicht die Nervenendigung im gewöhnlichen Sinne sein, soweit sie sich anatomisch durch die Methylenblaufärbung und physiologisch durch degenerativen Untergang nach der Nervendurchschneidung nachweisen läßt.

Nachdem aber andererseits auch eine direkte Reizwirkung des Adrenalins auf die glatte Muskulatur und insbesondere der differente Reizerfolg (Kontraktion und Erschlaffung) an gleich strukturierten Muskeln schwer verständlich ist, kann das vom Adrenalin elektiv beeinflußte Gewebe nur in der Verbindung der sympathischen Nervenfasern mit dem Muskel gesucht werden. Wir müssen uns demnach vorstellen, daß das System Nerv-Muskel von Seite des Nerven aus Zelle, Faser und Endigung, von Seite des Muskels aus der Muskelzelle und der kontraktilen Muskelfibrille besteht, daß aber zwischen beide noch eine Verbindung, die **Myoneuraljunktion** (Nervmuskelverbindung) eingeschaltet ist.

Während der Embryonalperiode besteht nur die der Muskelfibrille direkt zukommende Kontraktilität. Manche Abschnitte der glatten Muskulatur insbesondere bei niederen Vertebraten bleiben zeitlebens auf dieser Entwicklungsstufe. Im Laufe der Onto- und Phylogenese erlangen aber die meisten glatten Muskeln eine Beziehung zum sympathischen Nervensystem. Es entwickelt sich ferner als ein Teil der Muskelsubstanz, doch im Vereine mit dem sympathischen Nerven die myoneurale Verbindung als jener Mechanismus, welcher über die Art der Reaktionsantwort des Muskels auf den nervösen Reiz entscheidet. Ob der Muskel in positivem oder negativem Sinne beeinflußt wird, ob demnach der Muskel sich kontrahiert oder erschafft, wird von der Myoneuralverbindung abhängig sein. Das Adrenalin erregt spezifisch diesen Teil des Systems Muskel-Nerv, somit ist es klar, daß es erstens auf jene Muskeln unwirksam bleibt, welche keine sympathische Innervation besitzen, und zweitens, daß es nicht auf alle Muskeln in gleichem Sinne einwirkt, sondern je nach der Art der Myoneuralverbindung hier Kontraktion, dort Erschlaffung zu erzeugen imstande ist. Durch die spezifische Adrenalinwirkung wird die Eigenart der Myoneuralverbindung der sympathischen Nerven gegenüber den kranialen und sakralen autonomen Nerven aufgedeckt. Die letzteren verhalten sich biochemisch, wie die Verbindung von Nerv und Muskel bei der quergestreiften Muskulatur.

Die Empfindlichkeit eines Muskelgewebes auf Adrenalin ist um so größer, je mehr die myoneurale Verbindung differenziert ist, was wieder von der Häufigkeit der auf Sympathicuswegen de norma anlangenden Impulse abzuhängen scheint. Die Erregbarkeit dieser Partie ist aber weiterhin von den Nervenimpulsen unabhängig.

Nachdem das trophische Zentrum der myoneuralen Verbindung im Nukleoplasma des Muskels und nicht in der Nervenzelle liegt, wird die Erregbarkeit durch eine degenerative Durchschneidung des Nervens nicht vernichtet, im Gegenteil wir begegnen zuweilen der auffälligen Erscheinung, daß

das denervierte und dezentralisierte Gewebe eine Überempfindlichkeit gegenüber dem chemischen Reiz des Adrenalins erlangt. Die „paradoxe Pupillendilatation“, welche nach der Denervation (Exstirpation des Ganglion cervicale supremum) auf die Installation von Adrenalin beobachtet wurde, während das normale Auge der Katze und des Kaninchens auf Adrenalin nicht reagiert, haben wir bereits besprochen. Diese Erscheinung wurde durch den Wegfall der sympathischen Hemmungen erklärt. Nach *Elliott* käme hierbei eher eine Steigerung der Erregbarkeit der denervierten peripheren Gewebe in Betracht. Neuestens weist allerdings *Cords* darauf hin, daß bei der Adrenalinwirkung auf die Pupille berücksichtigt werden muß, daß im Stroma der Iris eine große Anzahl ganglienzellenartiger Gebilde liegen, welche scheinbar in enger Beziehung zum Dilatator stehen, da sie in seiner Nähe am dichtesten angeordnet sind. Diese Ganglienzellen, welche ein Ganglion dritter Ordnung im Sinne *Langleys* darstellen, könnten durch das Adrenalin direkt beeinflußt werden.

Die gesteigerte Erregbarkeit der Gewebe nach der Denervation gegenüber dem Adrenalin läßt sich am Musculus retractor penis, an den Haarmuskeln, sowie an der Muskulatur der Blutgefäße nachweisen. *Lichtwitz* und *Hirsch* konnten zeigen, daß die Ohrgefäße des Kaninchens nach Exstirpation des Ganglion cervicale supremum und des Nervus auricularis magnus auf intravenöse Injektion von Adrenalin stärker mit Vasokonstriktion antworten, als die Gefäße der nicht entnervten Seite.

Ob die Wirkung des Adrenalins nach der Entnervung auch dann verstärkt wird, wenn es sich um Hemmungseffekte handelt, wie z. B. bei der Harnblase, ist zwar wahrscheinlich, aber noch nicht exakt bewiesen.

Auf Grund der hier vorgetragenen Anschauung werden auch viele, zum Teil schon ziemlich lange bekannte eigenartige Beobachtungen über die Wirkung des Adrenalins verständlich. Man kann nämlich leicht zeigen, daß während der Adrenalinwirkung die Reizung des Vagus keine Hemmung des Herzens, die Reizung des Nervus depressor keine Blutdrucksenkung, die Reizung der Nervi erigentes keine Kontraktion der Harnblase der Katze hervorrufen. Nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung werden wieder die gewöhnlichen Reizerfolge sichtbar. Man war geneigt, dem Adrenalin eine vorübergehend lähmende Wirkung auf die Endigungen kranial- und sakral-autonomer Nerven zuzuschreiben. Nachdem wir wissen, daß das Adrenalin die myoneurale Sympathicusendigung fast maximal erregt und hierbei von der letzteren abhängige Effekte erzeugt, ist es klar, daß in jedem Organ die Antwort auf den elektrischen Nervenreiz nur in dem Sinne und dem Ausmaße durch Adrenalinwirkung abgeändert werden kann, wie dies eine intensive Reizung des sympathischen Nerven tun könnte. Während der Adrenalinwirkung wird durch die Sympathicusreizung kein verstärkter Reizeffekt zu erzielen sein. Nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung wird die Sympathicusreizung weder vermindert, noch erleichtert, sondern in der normalen Weise wieder einsetzen. In jenen Organen aber, welche

neben der sympathischen noch eine autonome, antagonistische Innervation besitzen, wird infolge der besonderen Wirkungsintensität des Adrenalins der sympathische Reizeffekt stark in den Vordergrund treten und Lähmung der autonomen Innervation vortäuschen, ebenso wie wenn bei der gleichzeitigen Reizung des autonomen und des sympathischen Nerven die Reizstärke des letzteren überwiegt. Ist die Reizung autonomer antagonistischer Nerven (Vagus, Nervus pelvicus) während der Adrenalinwirkung ohne Erfolg, dann handelt es sich nicht um eine wirkliche Lähmung der ersteren, sondern um ein Überwiegen des Erfolges der chemischen Erregung gegenüber dem elektrischen Reiz an der autonomen Nervenendigung. Dementsprechend wird der letztere nach dem Abklingen der Adrenalinaktion wieder von Erfolg begleitet sein.

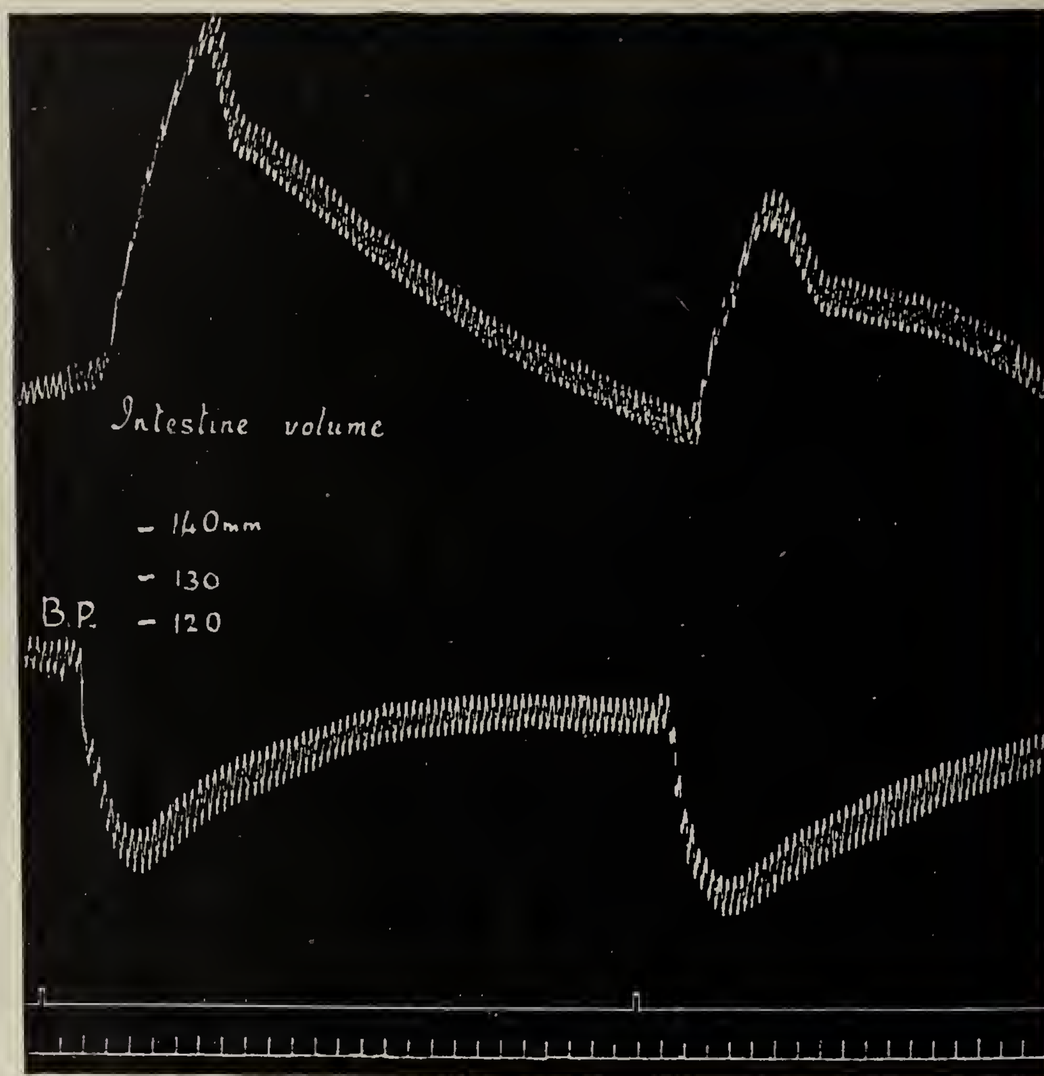
H. H. Dale (b) konnte beim Studium der physiologischen Wirkung der Mutterkornpräparate, Cornutin *(Kobert)*, Sphacelotoxin *(Jacoby)*, Chrysotoxin oder **Ergotoxin** *(Dale)* eigenartige Abweichungen von den bekannten Wirkungen des Adrenalins feststellen, welche ein besonderes Interesse beanspruchen. Dieses wird noch gesteigert, wenn wir uns daran erinnern, daß nach den neueren Untersuchungen die wirksamen Bestandteile des Mutterkorns Aminobasen sind, welche als Eiweißabbauprodukte auch im Organismus vorkommen und bereits in verschiedenen Organextrakten nachgewiesen sind. Im speziellen ist das Ergotoxin nicht nur chemisch, sondern auch pharmakodynamisch mit dem **β-Imidazolyläthylamin,** einer Aminobase, welche von *Ackermann* durch Fäulnis aus dem Histidin dargestellt wurde, identifiziert worden.

Die erste Wirkung kleiner Mengen von Mutterkornpräparaten ist eine anregende auf Organe mit glatter Muskulatur. Sie bewirken eine Kontraktion der Gefäßmuskeln, daher Blutdrucksteigerung[1]), Kontraktion des Uterus und des Musculus sphincter iridis, sowie einen Krampf der Bronchialmuskeln besonders beim Meerschweinchen. Wo wir den Angriffspunkt dieser Reizwirkung zu suchen haben, konnte bisher noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Nach größeren Dosen tritt zunächst eine zunehmende Lähmung der früher gereizten motorischen Elemente ein. In dieser Phase kann man durch Adrenalin weder Blutdrucksteigerung, noch Uteruskontraktionen auslösen.

[1]) Die Wirkung des β-Imidazolyläthylamin auf den Kreislauf ist bei verschiedenen Tierarten einigermaßen verschieden. Bei Hund, Katze, Affe und Huhn verursacht die Base Blutdrucksenkung mit gleichzeitiger Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis, eine Gefäßerweiterung in den peripheren Organen, welche aber unabhängig ist von dem Intaktsein des sympathischen Neurons. Im ganzen hat der Wirkungseffekt dieser Substanz eine große Ähnlichkeit mit dem Symptomenbilde des anaphylaktischen Shocks und der Peptonvergiftung *(Biedl* und *Kraus)*. *Dale* und *Laidlaw* weisen die von *Popielski* geäußerte Meinung, daß es sich hier um die Bildung einer neuen Substanz, des Vasodilatins, durch Einbringung des Giftes in die Blutbahn handelt, ausdrücklich zurück. Bei der Katze und insbesondere beim Meerschweinchen erzeugt die Substanz ebenso wie der anaphylaktische Shock *(Auer* und *Lewis)* und das *Witte*-Pepton *(Biedl* und *Kraus)* einen intensiven, rasch zum Tode führenden Bronchialmuskelkrampf mit charakteristischem anatomischen Befund an der Lunge.

In einem Stadium weiter fortgeschrittener Vergiftung beobachtet man die paradoxe Erscheinung, daß auf Dosen von Adrenalin, welche vorher eine mächtige Drucksteigerung erzeugten, dann beim vergifteten Tier schwach oder gar nicht wirksam waren, nunmehr eine Blutdrucksenkung eintritt, deren Größe und Dauer mit der verwendeten Adrenalinmenge proportional zunimmt (Fig. 122). In gleicher Weise wirkt auch eine vorher drucksteigernde Nikotingabe drucksenkend. Die Reizung des Nervus splanchnicus oder des Rückenmarkes führt statt zur gewohnten Drucksteigerung ebenfalls zu einer Drucksenkung. Eine Substanz,

Fig. 122.



Paradoxe Wirkung des Adrenalins (0·1 *mg*) auf den Blutdruck (untere Kurve) und das Darmvolumen (obere Kurve) nach Ergotoxin. Nach *Dale*.

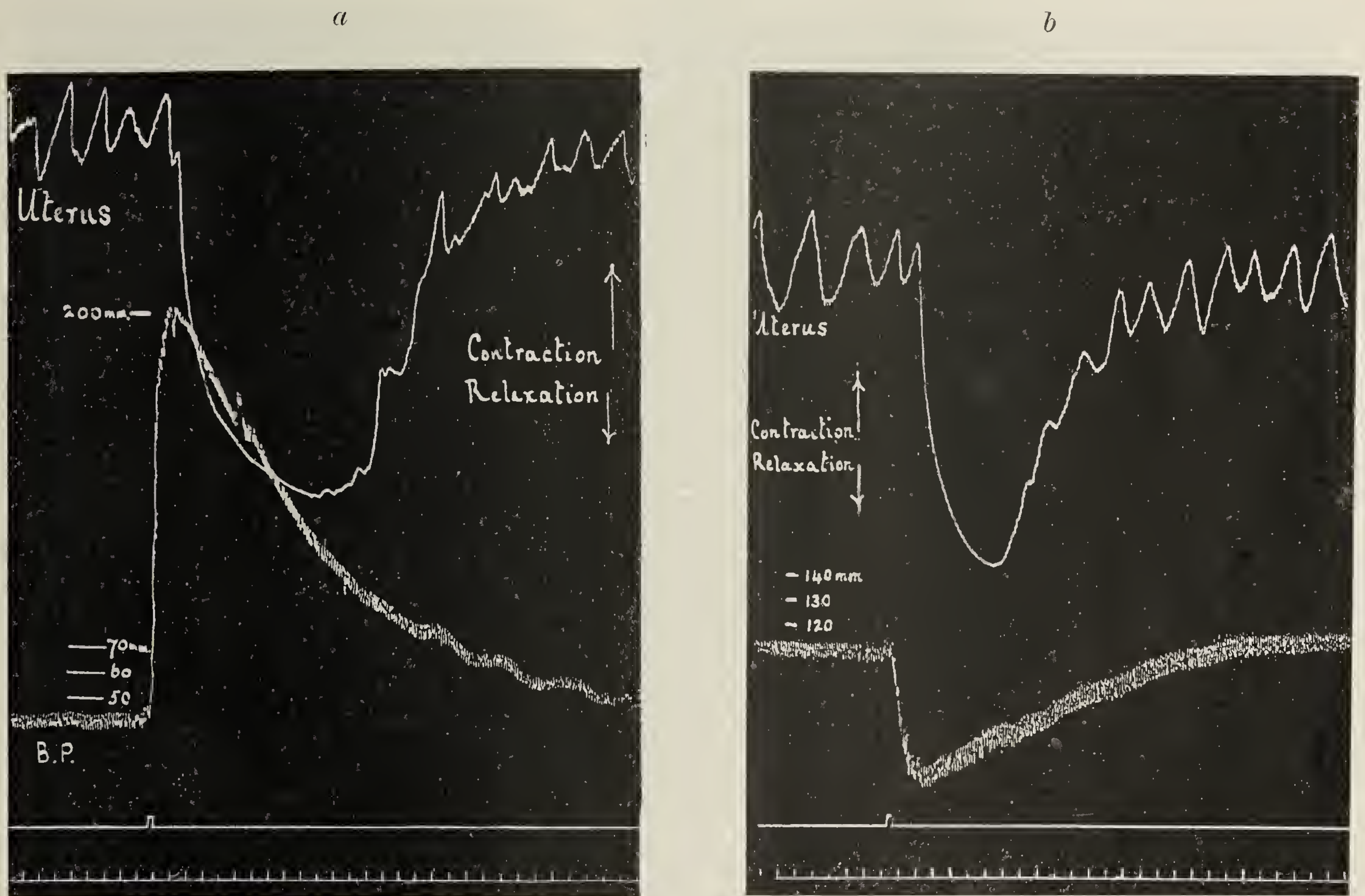
welche auf die glatten Muskeln selbst erregend wirkt, wie z. B. das Chlorbaryum, erzeugt auch jetzt noch prompte Drucksteigerung. Ebenso wirken auch die drucksteigernden Hypophysenextrakte in dieser Phase der Vergiftung noch drucksteigernd.

Man kann auch weiters leicht zeigen, daß die drucksenkende Wirkung des Adrenalins nicht durch eine Verschlechterung der Herztätigkeit bedingt ist, sondern nur den Ausdruck einer peripheren Vasodilatation darstellt (Fig. 122).

Eine ähnliche allmähliche Umkehr der Adrenalinwirkung beobachtet man auch an anderen Organen. An der Milz, welche de norma

durch Adrenalin zur Kontraktion gebracht wird, sieht man während der Ergotoxinvergiftung eine Erschlaffung. Der Sphincter ani internus der Katze, welcher de norma durch Adrenalin verengt wird, erschlafft nunmehr gleichfalls. Die motorische Wirkung des Adrenalins, beziehungsweise der Hypogastricusreizung an der Harnblase des Frettchens wird in eine inhibitorische verwandelt. Besonderes Interesse verdient das Verhalten des Uterus. Nach größeren Gaben von Mutterkornpräparaten verliert beim Kaninchen und Affen das Adrenalin und ebenso die Reizung des Nervus

Fig. 123.



Wirkung des Adrenalins (0·1 *mg*) auf den virginalen Uterus der Katze (obere Kurve) und auf den Blutdruck (untere Kurve). Nach *Dale*.

a Vor der Ergotoxinvergiftung, Uterus erschlafft, Blutdruck steigt.

b Nach der Ergotoxinvergiftung, Uterus erschlafft, Blutdruck sinkt.

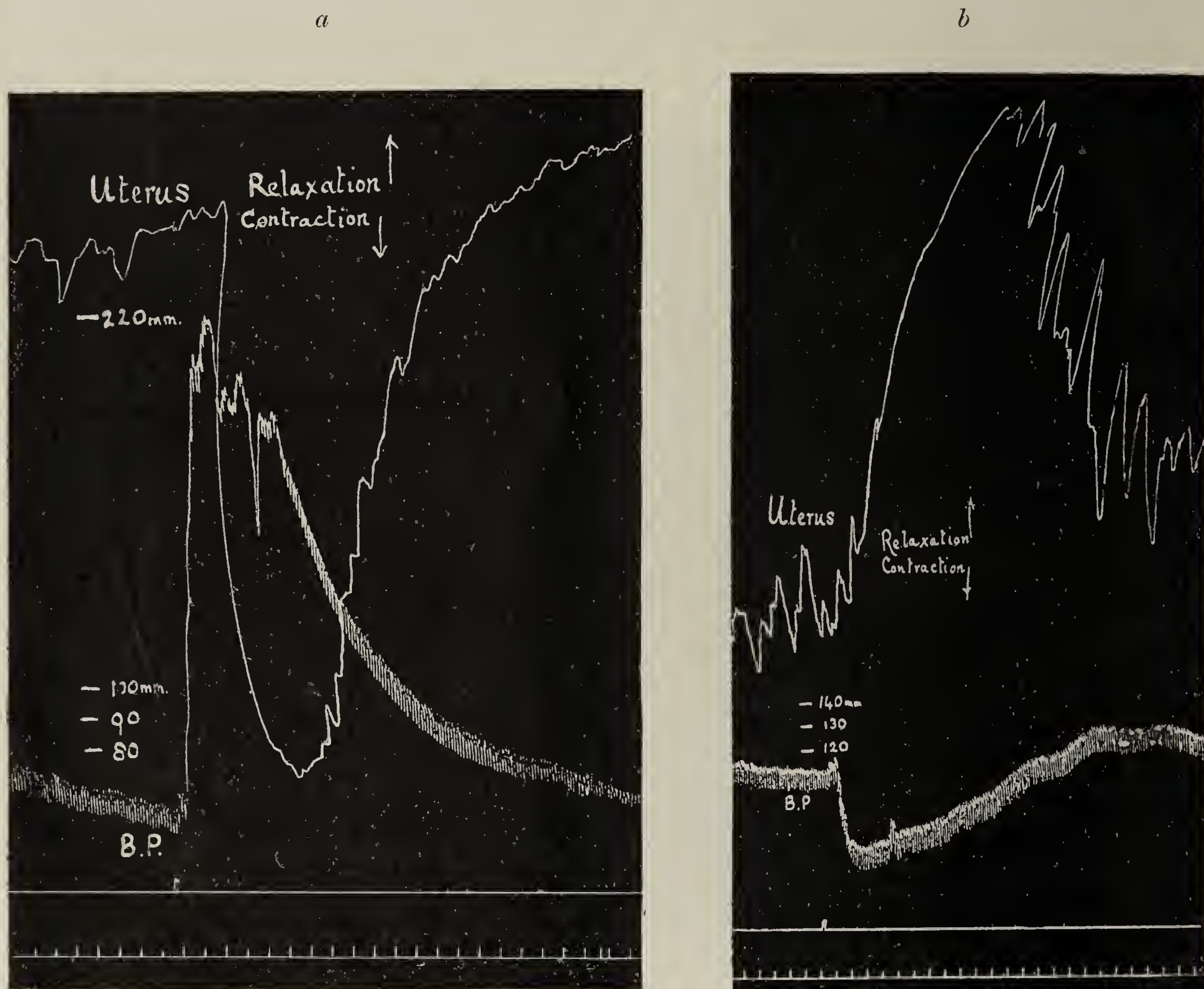
hypogastricus die kontrahierende Wirkung auf den trächtigen Uterus, weiterhin wird durch Adrenalin ebenso wie durch Nervenreizung eine starke Erschlaffung erzeugt. Bei der Katze wird der virginale Uterus durch eine Sympathicusreizung (direkt oder mittels Adrenalin) zunächst in seinen Bewegungen gehemmt. Die Mutterkornvergiftung ändert beim virginalen Uterus der Katze nichts an der Adrenalinwirkung, diese bleibt eine hemmende (Fig. 123). Der trächtige Uterus antwortet auf Adrenalin, wie auf die Sympathicusreizung mit starken Kontraktionen, nach der Mutterkornlähmung tritt aber anstatt der Kontraktion ebenfalls Erschlaffung auf

Adrenalin ein (Fig. 124). Der Uterus behält jedoch die Fähigkeit, auf einen entsprechenden Reiz mit Kontraktion zu antworten, wie sich dies durch eine nachträgliche Injektion von Hypophysenextrakt zeigen läßt (Fig. 125).

Reizerfolge, welche von kranialen und sakralen autonomen Nerven, sowie von den Nerven der Skelettmuskeln erzeugt werden, erfahren selbst

Fig. 124.

a *b*



Wirkung des Adrenalins (0·1 *mg*) auf den schwangeren Uterus der Katze (obere Kurve, absteigender Schenkel bedeutet Kontraktion) und den Blutdruck (untere Kurve). Nach *Dale*.

a Vor der Ergotoxinvergiftung, Uteruskontraktion. Blutdrucksteigerung.

b Nach der Ergotoxinvergiftung, Uteruserschlaffung. Blutdrucksenkung.

bei weitestgehender Mutterkornvergiftung keinerlei Änderung. Vagusreizung erzeugt nach wie vor Hemmung des Herzschlages, Kontraktion des Magens, Darmes und der Gallenblase; Reizung der Chorda tympani bewirkt Speichelsekretion, Reizung des Nervus pelvicus hat die bekannten Effekte der Blasen- und Dickdarmkontraktion und Erweiterung der Penisgefäße zur Folge. Auch der Skelettmuskel kontrahiert sich bei der Reizung seines motorischen

Nerven nach der Vergiftung ebenso, wie vorher. Die lähmende Wirkung der Mutterkornpräparate erstreckt sich somit nur auf die myoneurale Verbindung im Gebiete des Sympathicus.

Bei der näheren Analyse zeigt es sich, daß auch dieser letztere Satz einer gewissen Einschränkung bedarf. In der folgenden Tabelle sind die Wirkungen des Adrenalins, beziehungsweise der Reizung der sympathischen Nerven zusammengestellt, welche in der Norm und dann nach großen Dosen von Mutterkornpräparaten erhalten werden.

Organ	Erfolg der Reizung des sympathischen Nerven, beziehungsweise der intravenösen Adrenalininjektion	
	Vor Ergotoxin	Nach Ergotoxinvergiftung
Gefäße (Katze, Hund)	F.	H.
„ (Kaninchen)	F.	O. oder schwache F.
Herzmuskel	F.	O. oder schwache F.
Milz (Katze)	F.	H.
Magen (Katze)	H.	H.
Dünndarm (Hund, Katze, Affe)	H.	H.
Dickdarm (Katze)	H.	H.
Ileocoecalsphincter (Katze)	F.	O.
Sphincter ani internus (Katze)	F.	H.
Gallenblase	H.	H.
Fundus der Harnblase (Katze)	H.	H.
„ „ „ (Frettchen)	F.	H.
Harnblase und Urethra (Katze)	F.	O.
Pilomotorische Muskeln	F.	O.
Musc. dilatator. iridis	F.	O. mit Adrenalin, schwache F. bei Sympathicusreizung
Uterus (Katze virginal)	H. oder F. und H.	H.
„ (Katze gravid)	F.	H.
„ (Kaninchen, Affe)	F.	H.
M. retractor penis (Hund)	F.	O.

Legende: F. = Förderung — H. = Hemmung — O. = Kein Effekt.

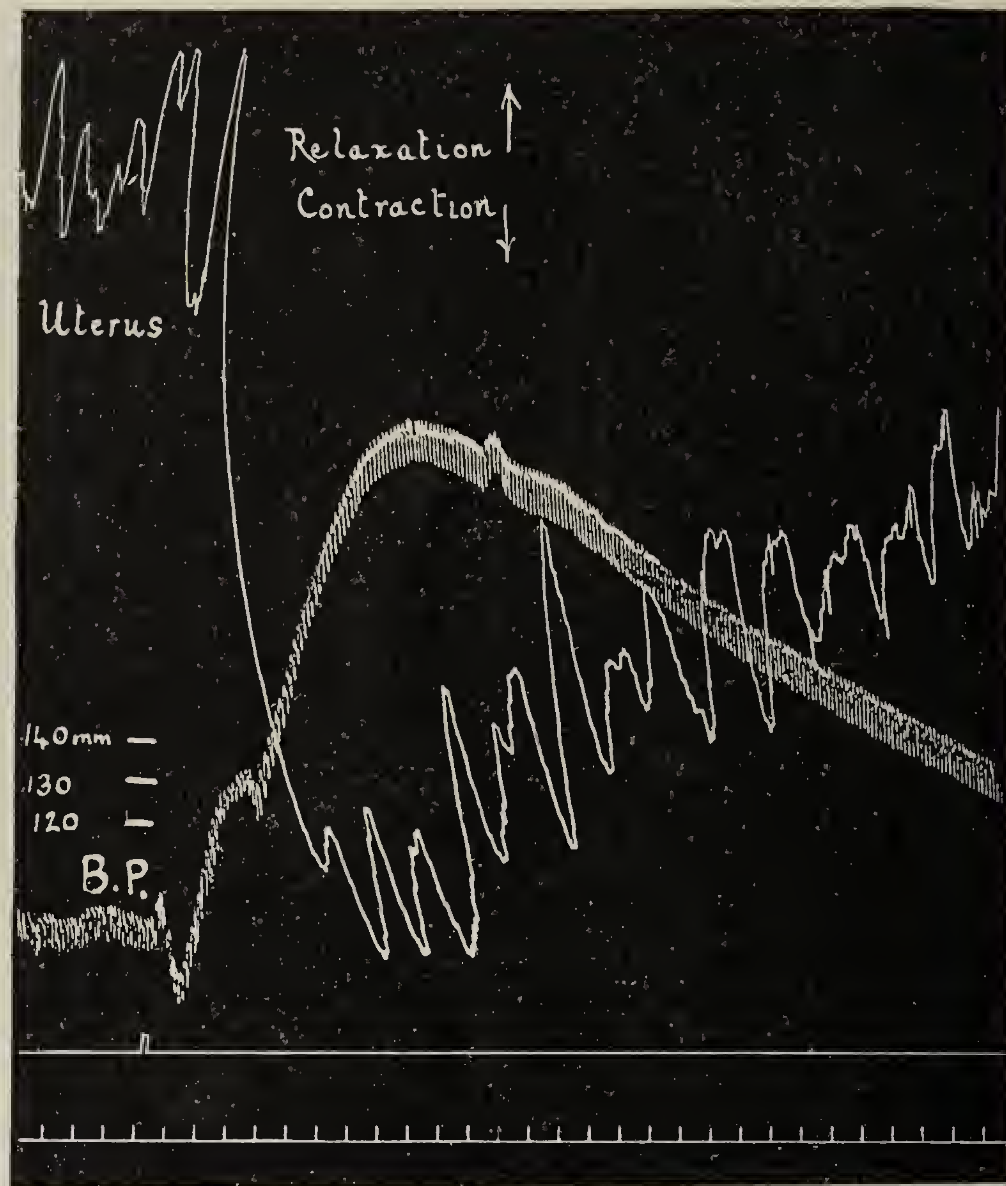
Aus dieser Tabelle geht nun hervor, daß drei Typen unterschieden werden können:

1. Wo die sympathische Innervation eine ausschließlich hemmende ist, wie am Magen und Darm, an der Harnblase (Fig. 126) und am virginalen Uterus der Katze (Fig. 123) wird durch die Mutterkornvergiftung keine Veränderung im Wirkungseffekte des Adrenalins oder der Sympathicusreizung hervorgerufen.

2. Wo die sympathische Innervation eine ausschließlich fördernde (motorische) ist, wie an den Arterien des Kaninchens, am Herzen, am Ileocoecalsphincter, an der Urethra, am Musc. dilatator iridis, an den pilomotorischen Muskeln und am Musculus retractor penis, wird durch die Mutterkornvergiftung die motorische Wirkung des Adrenalins beziehungsweise der Sympathicusreizung in mehr oder minder erheblichem Grade abgeschwächt oder sogar vernichtet.

3. Wo eine doppelte, nämlich fördernde und hemmende sympathische Innervation besteht, wo aber de norma die Förderung überwiegt, wie an den Blutgefäßen der Karnivoren (Fig. 122), an der Milz und am Sphincter ani internus, an der Harnblase des Frettchens, am Uterus vom Kaninchen und Affen und am trächtigen Uterus der Katze (Fig. 124), da erscheint nach Mutterkornvergiftung eine ausschließlich hemmende

Fig. 125.



Fortsetzung des Versuches von Fig. 124. Auf Injektion von Hypophysenextrakt tritt Drucksteigerung und starke Uteruskontraktion auch nach der Ergotoxinvergiftung auf.

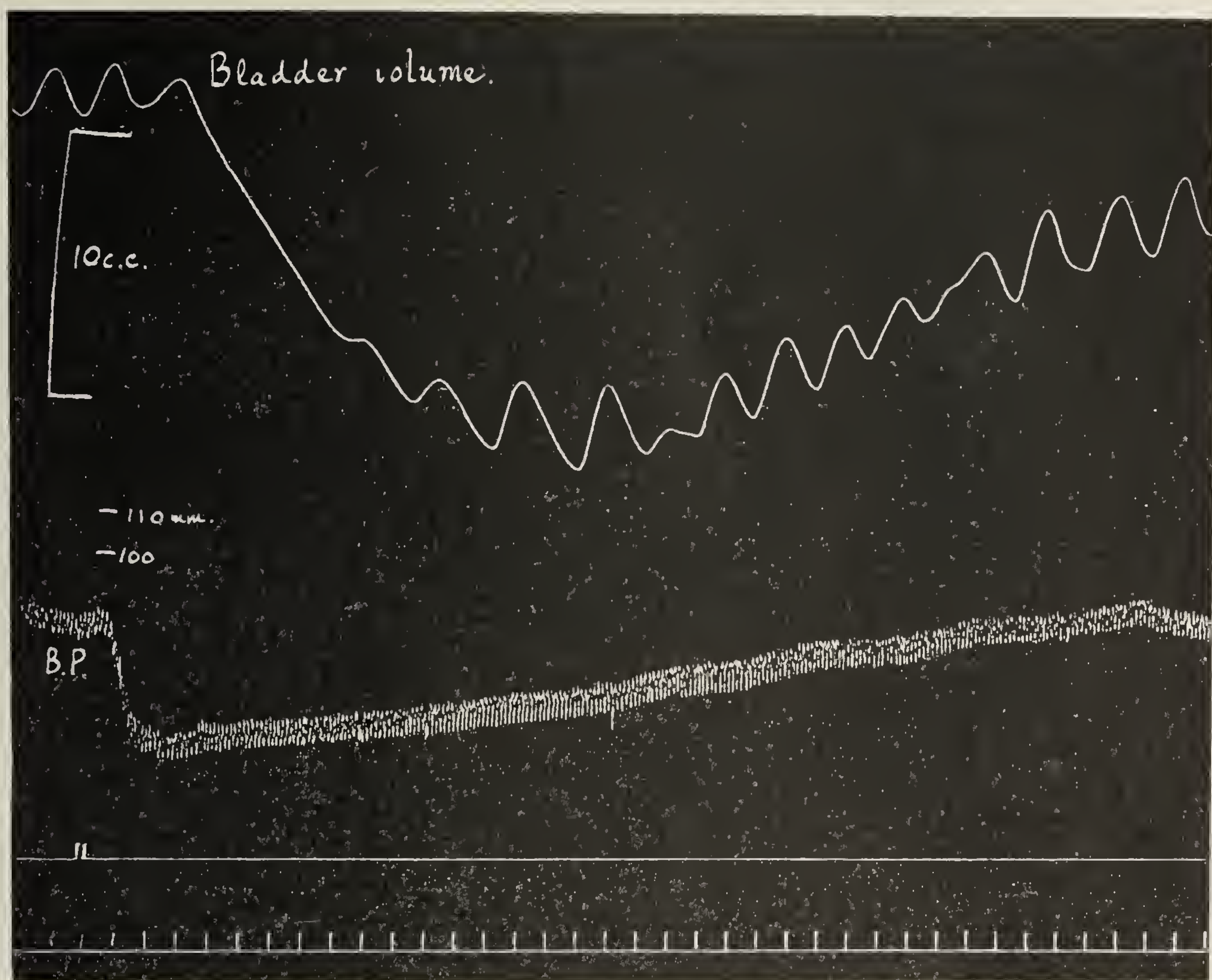
Wirkung des Adrenalins, beziehungsweise der Sympathicusreizung. Demnach werden die sympathisch innervierten Organe durch das Mutterkorn nicht in der gleichen Weise affiziert. Die hemmenden bleiben völlig unbeeinflußt, nur die fördernden werden gelähmt und dort, wo neben der fördernden auch hemmende vorhanden sind, tritt nunmehr nach der Förderungslähmung die früher maskierte Hemmung unbehindert in Erscheinung.

Durch die Versuche *Dale*s wird gezeigt, daß das wirksame Prinzip des Mutterkorns auf dieselben Strukturelemente einwirkt wie das Adrenalin,

das ist die myoneurale sympathische Verbindung. Doch erstreckt sich seine lähmende Wirkung nur auf die motorisch myoneurale Verbindung. Eine Entscheidung der Frage, ob bei den doppelt sympathisch innervierten Organen die fördernde und hemmende Funktion an dasselbe Substrat gebunden oder morphologisch differenziert ist, bringen diese Beobachtungen nicht. Doch wird mit Rücksicht auf die Ergebnisse der Gruppe 3 die erstere Annahme wahrscheinlicher. Sie entspricht der Lehre *Langleys* von der sogenannten rezeptiven Substanz.

Langley (d) gelangt auf Grund der vorliegenden Feststellungen über Adrenalinwirkungen und ausgedehnter Untersuchungen über die Wirkung

Fig. 126.



Wirkung des Adrenalins (0·5 *mg*) nach Ergotoxinvergiftung auf den Blutdruck (untere Kurve) paradox, auf die Harnblase der Katze (obere Kurve) unverändert (Erschlaffung). Nach *Dale*.

des Nikotins und des Kurare zu dem Ergebnisse, daß in den Zellen zwei Bestandteile zu unterscheiden sind: 1. eine Hauptsubstanz, welche die spezifischen Leistungen der Zelle, Kontraktion und Sekretion vollführt, und 2. rezeptive Substanzen, welche auf die Einwirkung von chemischen Substanzen und auf nervöse Reize reagieren und ihrerseits den Stoffwechsel der Zellen beeinflussen können. Nach dieser Vorstellung wirken die Gifte, wie Nikotin, Kurare, Atropin, Pilokarpin, Adrenalin, Strychnin, welchen man eine Wirkung auf die Nervenendigungen zuschrieb, nicht auf diese, sondern auf einen Bestandteil der reagierenden Zelle selbst. Mit dieser Annahme entfällt die Diskussion über die Frage, ob

das Adrenalin auf den Muskel selbst, wie es *Langley* anfangs vermutete, oder ob es auf die sympathische Nervenendigung einwirkt. Die myoneurale Vereinigung ist ein in der Nachbarschaft der Nervenendigung lokalisierter Teil der rezeptiven Substanz. Die Zellen können fördernde oder hemmende rezeptive Substanzen enthalten oder beide zugleich, der Effekt der Nervenerregung wird von dem Ausmaße abhängen, in welchem die beiden rezeptiven Substanzen von dem Impulse beeinflußt werden.

Nach *Langley* wirkt nicht nur das Adrenalin, sondern auch andere Produkte innerer Sekretion, wie das Sekretin, Thyreoidin und die inneren Sekrete der Keimdrüsen auf rezeptive Substanzen in den Zellen, welche aber nicht immer mit Nervenfasern verbunden sein müssen.

Nebenwirkungen des Adrenalins.

Außer den besprochenen physiologischen Wirkungen des Adrenalins gibt es solche, die am ehesten als Nebenwirkungen, zum Teil noch physiologischer Art, zum Teil bereits als toxische zu betrachten sind.

Als eine derartige physiologische Nebenwirkung haben wir bereits die Erregung des Vasomotoren- und Vaguszentrums in der Medulla oblongata kennen gelernt. Nach allem, was wir jetzt über die Wirkung des Adrenalins wissen, dürften die nach der Adrenalininjektion auftretenden, auf eine Erregung nervöser Zentren zurückzuführenden Erscheinungen nicht der Substanz als solcher, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach den durch die Substanz gesetzten Veränderungen im Kreislaufe zuzuschreiben sein. In bezug auf die Vaguswirkung und die dadurch bedingte Pulsverlangsamung unterliegt es wohl gar keinem Zweifel, daß hier eine durch den hohen Druck bedingte Erregung des Vaguszentrums vorliegt *(Biedl* und *Reiner) (a).* Neuestens zeigen *Filehne* und *Biberfeld,* daß die an normalen Tieren bei Steigerung des Blutdruckes meistens zu beobachtende Abnahme der Pulsfrequenz ausschließlich von der gleichzeitigen Erhöhung des intrakraniellen Druckes abhängt. Nachdem die Durchschneidung der Vagi oder die Lähmung ihrer peripheren Endigungen durch Atropin die Pulsverlangsamung nach Adrenalin prompt behebt, ist an dieser Genese kaum zu zweifeln.

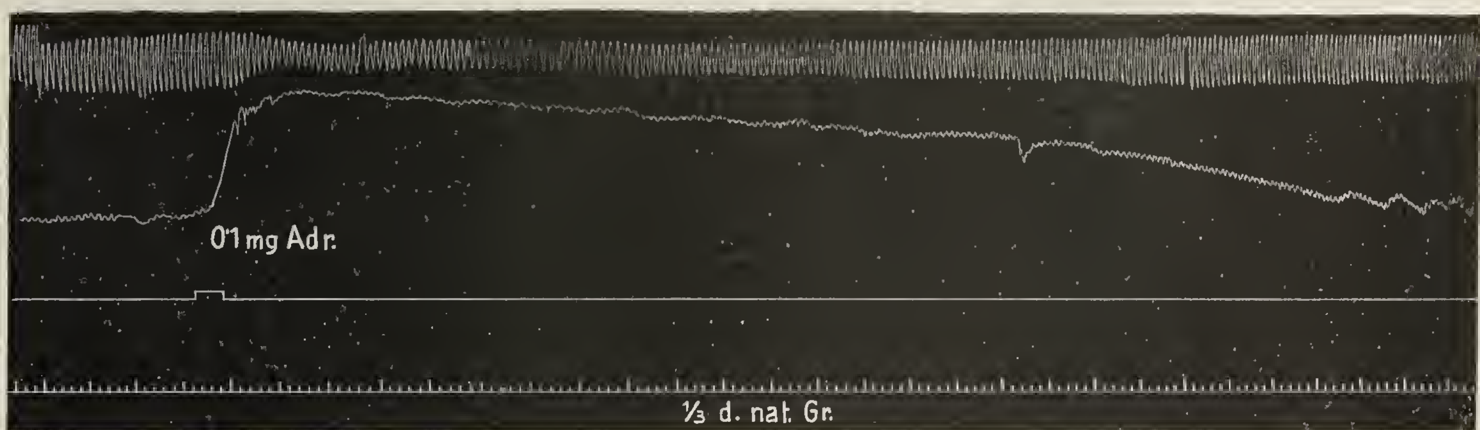
Bezüglich der Wirkung des Adrenalins auf vasokonstriktorische Zentren läßt sich der Beweis einer sekundären Affektion nicht so leicht erbringen. Nach den Erfahrungen, welche wir über die Wirkung des hohen Blutdruckes auf diese Zentren haben, ist aber diese Annahme doch die wahrscheinlichste. Beobachtet man doch nach der Adrenalineinverleibung Reizerscheinungen auch im Gebiete anderer nervöser Zentren, die zweifellos nicht durch die Substanz selbst, sondern durch den hohen arteriellen Druck herbeigeführt werden.

In diese Gruppe von Erscheinungen fallen auch jene Veränderungen, welche nach der Injektion von Nebennierenextrakt, beziehungsweise Adrenalin an der Atmung wahrgenommen werden können. Sofort nach

der intravenösen Injektion wirksamer Dosen werden die Atembewegungen flacher und ihre Frequenz vermindert (Fig. 103, 103*a*, 127). Die Abflachung der Atmung ist durch Verkleinerung der Inspirationsbewegungen, die Frequenzabnahme durch Verlängerung der Exspirationen bedingt. Zuweilen treten auch einzelne Schluckatmungen, Seufzer oder mehrere längere exspiratorische Pausen auf. Bei wiederholten Injektionen ist nur die Abnahme der Inspirationstiefe vorhanden, aber es fehlt die Dehnung der Exspiration, so daß die Atmung in geringem Maße beschleunigt ist *(R. H. Kahn) (a)*. Dabei stehen die Exspirationsgipfel auf dem früheren Niveau. Allmählich nimmt die Inspiration an Tiefe zu, bis die Atmung etwa zu derselben Zeit, als der Blutdruck sein normales Niveau erreicht, in bezug auf die Tiefe und Frequenz wieder zur Norm zurückgekehrt ist.

Dieser exspiratorische Effekt des Adrenalins wurde von *Boruttau (a)* auf eine direkte Einwirkung der Substanz auf das bulbäre Atmungszentrum im Sinne einer Hemmung, beziehungsweise Erregbarkeits-

Fig. 127.



Wirkung des Adrenalins auf die Atmung des Kaninchens. Oberste Kurve: Verzeichnung der Respiration aus dem Atemkasten (absteigender Schenkel: Inspiration). Zweite Kurve: Karotisdruck. Nach Injektion von 0·1 *mg* Adrenalin starke Abflachung und Verlangsamung der Atmung.

verminderung desselben bezogen. Richtiger wäre vielleicht von einer gesteigerten Erregbarkeit hemmender Zentren zu sprechen, zumal *Kahn* nachgewiesen hat, daß auch die durch zentripetale Reizung einiger Nerven hervorrufbaren Atmungsreflexe, wie die Inspirationsförderung, welche nach Erregung des zentralen Vagusstumpfes mit schwachen Strömen, die Exspirationsförderung, welche nach Reizung des Laryngeus superior, der Exspirationsstillstand (*Kratschmer*scher Reflex), welcher nach Reizung des nasalen Trigeminus eintreten, nach Injektion von Nebennierenextrakt eine bedeutende Steigerung ihrer Intensität erfahren.

Nach *Langlois* und *Garrelon* tritt nach Adrenalininjektion bei Hunden eine mehrere Sekunden bis Minuten anhaltende Apnoe auf, die bei wiederholten Injektionen immer kürzer wird. Bei nicht-narkotisierten Tieren beobachteten sie das Auftreten einer Polypnoe.

Der Nachweis, daß die geschilderten Veränderungen der Respirationstätigkeit auf unmittelbaren Wirkungen des Adrenalins auf das Atmungszentrum beruhen, ist bisher nicht erbracht, und wir können die Veränderungen im Atemzentrum ebenso, wie jene des bulbären Gefäß- und Vagus-

zentrums auch als Folgen der geänderten Zirkulationsverhältnisse betrachten.

Zu den noch wenig aufgeklärten, vielleicht physiologischen, möglicherweise aber bereits toxischen Wirkungen des Adrenalins gehören jene auf die quergestreiften Skelettmuskeln. Nach *Oliver* und *Schaefer* bewirkt das Nebennierenextrakt eine Verlängerung der Zuckungskurven des Froschgastrocnemius, sowie der Vorderarmmuskeln des Hundes in ähnlicher Weise, wie das Veratrin. Nach *Langlois (h)* erzeugen Extrakte der Nebenniere eine kurareähnliche Lähmung der motorischen Nervenendigungen. *Boruttau* verglich die Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Skelettmuskel mit jenen Veränderungen, welche in der ersten Phase der Ermüdung wahrnehmbar sind. *Dessy* und *Grandis* zeigten andererseits, daß das ermüdete Nervmuskelpräparat des Kaltblüters durch diese Substanz zu erneuter Tätigkeit angeregt werde. *Panella,* der die letzteren Angaben bestätigen konnte, fand, daß das aktive Prinzip der Nebenniere bei Fröschen eine antagonistische Wirkung dem Kurare gegenüber entfaltet, indem es die muskellähmende Wirkung minimaler Kuraredosen verhindern und eine bereits eingetretene Kurarelähmung rascher zum Verschwinden bringen kann. Die Untersuchungen von *Joteyko (b)* über die Wirkung des Adrenalins ergaben, daß diese Substanz weder eine Lähmung, noch eine Reizung der Muskeln erzeugt, sondern das Muskelsarkoplasma in dem Sinne beeinflußt, daß es für den Nervenreiz empfindlicher wird. Diese Erregbarkeitsveränderungen durch Adrenalin sind im übrigen so gering, daß sie nur durch besondere experimentelle Methoden darstellbar sind.

Nach neueren Versuchen *Radwanska*s bewirkt bei Fröschen die Injektion von Nebennierenextrakt in den Lymphsack eine Erhöhung der Kontraktionsfähigkeit und der Arbeitsleistung des Musculus gastrocnemius. Der fast ganz erschöpfte Muskel kann nach Adrenalininjektion wieder von neuem arbeiten, doch eine neuerliche Erschöpfung des Muskels läßt sich durch weitere Adrenalindosen nicht mehr beseitigen. Bei der Muskelwirkung des Adrenalins handelt es sich nicht um eine Einwirkung auf das Protoplasma der Muskeln, sondern auf die Nerven oder Nervenendigungen.

Trerotoli studierte den Einfluß des Adrenalins auf die Ermüdungskurve beim Menschen. Die Versuchsanordnung wurde so gewählt, daß an einem Tage eine Kurve mit dem Ergographen von *Mosso* teils bei freiwilliger Arbeit, teils bei elektrischer Reizung, und nach 5—20 Minuten eine zweite aufgenommen wurde. Am nächsten Tage wurden wieder die beiden Kurven aufgenommen, aber zwischen beiden das Adrenalin injiziert. Es zeigte sich, daß die subkutane Injektion von 1 *mg* Adrenalin die Muskelkraft erhöht, was sich in der längeren Dauer der Kurve manifestiert. Die Verlängerung der Kurve ist bei verschieden gesunden und kranken Individuen sehr verschieden und wechselt auch bei den gleichen Individuen mit wechselnder Dosis. Die Maximalwirkung war bei der gegebenen Versuchsanordnung 5—20 Minuten nach der Injektion vorhanden.

Ganz besonders ausgesprochen und mit relativ geringen Dosen zu erzeugen, ist die Wirkung bei Addisonkranken.

Es liegen bisher noch keine genügenden Versuche vor, um die Frage zu entscheiden, ob wir es bei der Wirkung des Adrenalins auf die quergestreiften Muskeln noch mit physiologischen Effekten oder bereits mit den Folgen einer Intoxikation zu tun haben. Die Beobachtungen, welche man am Herzmuskel machen kann, sprechen im letzteren Sinne. Denn man sieht außer den bereits geschilderten Effekten am Herzmuskel zuweilen Erscheinungen, welche kaum anders als Giftwirkungen aufgefaßt werden können. Insbesondere bei Hunden beobachtet man nach etwas größeren Dosen von Adrenalin ebenso, wie nach Injektion von Extrakten chromaffiner Körper *(Biedl* und *Wiesel)* Arhythmien, zuweilen auch plötzliches Einsetzen eines tödlichen Flimmerns.

Toxische Wirkungen des Adrenalins.

Diese in mäßigen Dosen physiologisch wirksame Substanz erweist sich bei Verwendung größerer Mengen als ein heftig wirkendes Gift, das auf eine Reihe von Geweben eine destruktive Wirkung ausübt und auch akut den Tod herbeiführen kann.

Die tödliche Dosis des Adrenalins ist einigermaßen verschieden je nach der Tierart und je nach der Applikationsweise. Bei intravenöser Injektion sind bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen 0·1—0·2 *mg* pro Kilo Tier im allgemeinen tödlich. *Amberg* gibt für das wahrscheinlich noch nicht mit Adrenalin identische Epinephrin 1—2 *mg* als tödliche Dosis pro Kilo Hund an. Katzen vertragen im allgemeinen etwas größere Dosen und werden erst durch 0·5—0·8 *mg* pro Kilo getötet *(Lesage).* Die sofort letal wirkende intravenöse Dosis ist um so größer, je weiter vom Herzen die Injektion geschieht.

Bei der subkutanen Injektion werden die 10—50fachen Mengen vertragen; bei Meerschweinchen und Kaninchen sind zirka 8—10 *mg* pro Kilo Tier, beim Hunde 5—6 *mg* tödlich. Frösche vertragen 10mal mehr auf das Körpergewicht berechnet, als Kaninchen. Für Mäuse von 10 bis 15 *g* Gewicht ist zirka 0·1 *mg* Adrenalin subkutan injiziert, tödlich. Dieselbe Dosis geben *Abderhalden* und *Slavu* für das Linkssuprarenin an. Nach diesen Autoren führt die letale Dosis bei Mäusen entweder nach wenigen Minuten unter Krampferscheinungen oder nach wenigen Stunden im Sopor und unter starkem Absinken der Körpertemperatur zum Tode. Sie fanden das d-Suprarenin viel weniger giftig, erst in Dosen von 0·1—0·5 *g* tödlich. Sie zeigten ferner, daß die Tiere durch Vorbehandlung mit steigenden Dosen von d-Suprarenin (0·2—5 *mg*) eine bedeutende Resistenz für die Linkskomponente erlangen, so daß sie nunmehr die zwei- bis zehnfache Menge der letzteren vertragen. Hier sei an die bereits früher erörterte Eigenschaft des d-Suprarenins, die Gefäßwirkung des nachträglich injizierten l-Suprarenins zu verhindern, erinnert und weiters erwähnt, daß die im-

munisierende Wirkung des d-Suprarenins nach *Waterman (c, d)* nicht nur gegenüber der tödlichen, sondern auch der glykosurischen l-Suprarenindosis gilt. Kaninchen, welche mit steigenden Mengen (10 bis 50 *mg*) Rechtssuprarenin vorbehandelt waren, zeigten nach subkutaner Injektion der sicher glykosurisch wirkenden Menge von 0·2 *mg* Links-suprarenin keine oder nur eine wesentlich geringere Zuckerausscheidung, wohl aber noch einen erheblich gesteigerten Blutzuckergehalt *(L. Pollak).*

Eine gewisse Giftgewöhnung des Organismus besteht auch zweifellos für Adrenalin, denn man kann bei Zufuhr der Substanz in 24stündigen oder mehrtätigen Intervallen zunehmend größere Dosen, beim Kaninchen beispielsweise bis zu 0·4 *mg* ohne unmittelbare Wirkungen anwenden. Dabei ist durch die Untersuchungen von *Elliott* und *Durham* sichergestellt, daß bei der fortgesetzten Behandlung von Tieren mit Adrenalin im Organismus eine Anti-Adrenalinbildung nicht stattfindet. Zuweilen beobachtet man nach längerer Vorbehandlung eine Empfindlichkeitssteigerung.

Bei intraperitonealer Injektion ist die letale Dosis ungefähr dieselbe wie bei subkutaner. Wie aus den bereits erwähnten Versuchen von *Falta* und *Ivcović* hervorgeht, werden bei stomachaler, intestinaler oder intravesikularer Applikation geradezu enorme Quantitäten von Adrenalin ohne irgendwelche toxische Erscheinungen vertragen.

Die Erscheinungen, unter welchen Tiere nach der Adrenalinzufuhr zugrunde gehen, sowie die Todesursachen sind nach der Applikationsweise ebenfalls differente. Nach intravenöser Injektion großer Dosen in die Vena jugularis stürzen die Tiere gewöhnlich sofort zusammen und machen nur noch einige terminale Atembewegungen. Der Tod tritt hier durch momentanen Herzstillstand oder durch Herzflimmern und infolge des Erlöschens des Kreislaufes ein. Die einfache letale Dosis, insbesondere in die Venen nahe dem Herzen injiziert, erzeugt bei Kaninchen häufig ein akutes Lungenödem, dem die Tiere in wenigen Minuten erliegen. Die plötzliche hochgradige Drucksteigerung im Vereine mit der verlangsamten und unregelmäßigen Schlagfolge erschweren die Entleerung des linken Ventrikels und bedingen die Stauung im kleinen Kreislauf. Nach *Carina, Hallion* und *Nepper (b)* soll neben diesem mechanischen noch ein toxischer Faktor bei dem Zustandekommen des Lungenödems mitwirken. Bemerkenswert ist, daß nach meinen eigenen Erfahrungen nach Ausschaltungen der Vagi durch Atropin ein Lungenödem selbst nach sehr großen intravenösen Adrenalindosen nicht auftritt.

Manche Erscheinungen in der Respiration, die stark abgeflachte und verringerte Frequenz der Atmung und die zunehmende Dyspnoe, sowie die Erfahrung, daß man durch künstliche Atmung die Tiere längere Zeit am Leben erhalten kann, sprechen auch für eine primäre oder wahrscheinlich nur durch die geänderten Zirkulationsverhältnisse sekundär bedingte Schädigung des nervösen Atmungsapparates.

Nach einer subkutanen oder intraperitonealen Injektion genügend großer Gaben entwickelt sich zunächst eine Phase hochgradiger Aufregung, während welcher wiederholt Erbrechen und blutige Diarrhöen auftreten, weiterhin sieht man eine zunehmende Schwäche, endlich tiefe Prostration mit allgemeinen Paralysen; die Tiere gehen nach einigen, spätestens 24 Stunden zugrunde. Bei der Sektion zeigt sich eine auffallende Hyperämie aller inneren Organe: im Pleural-, Peritoneal- und Perikardialraum seröse, manchmal blutige Flüssigkeit, subpleurale, subperikardiale und epikardiale Ekchymosen, schlaffes Herz, Lungenblutungen und zuweilen Lungenödem. Die Baucheingeweide, insbesondere der Darm, sind nicht nur stark hyperämisch, sondern oft auch mit ausgedehnten Hämorrhagien bedeckt.

Während der nach intravenöser Injektion eintretende Tod als Folge der schweren Zirkulationsstörungen angesehen werden kann, ist die Todesursache bei der subkutanen und peritonealen Einverleibung noch keineswegs aufgeklärt. Aus den weiterhin zu besprechenden Erfahrungen über die destruktive Wirkung des Adrenalins auf die Gewebe kann vielleicht der Schluß gezogen werden, daß bei der Verwendung großer Dosen die Todesursache in der Zerstörung lebenswichtiger Gewebe zu suchen wäre.

Von den toxischen Wirkungen des Adrenalins auf die einzelnen Gewebe ist zunächst hervorzuheben, daß diese Substanz bei der subkutanen und intraperitonealen Injektion lokal an der Applikationsstelle ausgedehnte Nekrosen hervorrufen kann. Nach meinen Beobachtungen ist diese nekrotisierende Wirkung namentlich im Unterhautzellgewebe sehr häufig wahrzunehmen. Man beobachtet sie um so ausgesprochener, je verdünnter die Adrenalinmenge angewendet worden ist. Bei Kaninchen sieht man nach subkutaner Injektion von 0·1 *mg* der gewöhnlichen Adrenalinlösung 1 : 1000 kaum jemals Nekrose. Man bekommt aber solche Nekrosen nahezu sicher, wenn man dieselbe Adrenalinmenge von 0·1 *mg* in einer größeren Quantität steriler physiologischer Kochsalzlösung (etwa 50—100 cm^3) gelöst injiziert. Dann bleibt an der Applikationsstelle ein ziemlich hochgradiges und noch am nächsten Tage deutlich sichtbares Ödem, welches später hämorrhagisch wird. In den folgenden Tagen sieht man eine mehr oder minder ausgedehnte Nekrose der Haut, die unter Schorfbildung ausheilt.

Nicht nur an der Applikationsstelle, sondern auch in entfernten Organen bewirkt Adrenalin nach subkutaner oder intravenöser Injektion entzündliche und degenerative Veränderungen. Nach einmaliger, noch mehr nach wiederholter Adrenalinapplikation sind in den Nieren Zeichen der Entzündung, Infiltrationen, Blutungen, Nekrosen, in der Leber Hämorrhagien, Nekrosen und zirrhotische Veränderungen, in den Lungen entzündliche Erscheinungen, in der Schleimhaut und Muskulatur des Magens, Darmes und der Harnblase Nekrosen anzutreffen. *Schlayer* konnte nach Injektion von Adrenalin in das Nierengewebe schrumpfnierenähnliche Veränderungen nachweisen. *Erb (c)* sowie *B. Fischer* fanden nach wiederholten intravenösen Adrenalininjektionen beim Kaninchen multiple Gehirn-

blutungen mit anschließenden pathologischen Veränderungen der Hirnsubstanz. Die Ursache dieser Blutungen dürfte in einer primären Läsion der Hirngefäße gelegen sein.

Wiederholte Adrenalininjektionen bewirken auch morphologische Veränderungen im Nervensystem: Schrumpfung der Ganglienzellen, Wucherung des Ventrikelependyms, Verdickungen der Pia *(Shima) (a)* im Gehirn, degenerative Erkrankungen der Rückenmarksstränge *(Külbs)*, schwere Läsionen der sympathischen Ganglienzellen *(Hedinger) (b)*.

Länger dauernde Fütterung mit Nebennierenextrakt erzeugt nach *Hallion* und *Alquier (b)* hochgradige Veränderungen in der Schilddrüse und in den Nebennieren.

Die auffallendste toxische Wirkung des Adrenalins erstreckt sich auf die Zirkulationsorgane. Im Herzen sind nach wiederholten Adrenalininjektionen schwere Veränderungen, Hypertrophie des linken Ventrikels, Myositis fibrosa, ischämische Infarkte, hyalindegenerierte Herde und Nekrosen anzutreffen.

Nach den Beobachtungen von *S. M. Fleisher* und *L. Loeb (b, c)*, die von *de Bonis (b)* bestätigt wurden, erzeugt die einmalige Injektion von Adrenalin (0·2 *mg*), wenn sie mit einer Injektion von Spartein (12 *mg*) oder Koffein (25 *mg*) kombiniert wird, beim Kaninchen (nicht aber beim Hunde) in 60% der Fälle makroskopisch wahrnehmbare und in fast allen Fällen mikroskopische Läsionen im Myokard, die bereits nach wenigen Tagen nachweisbar sind. Die Veränderungen bestehen in der ersten Zeit in einer Hypertrophie der Muskelfasern, Vermehrung der Muskelkerne, Undeutlichkeit der Streifung, Zunahme des Bindegewebes und degenerativen Veränderungen der Muskelfasern. Im weiteren Stadium verschwinden allmählich die Zeichen der Hypertrophie und Degeneration und es finden sich stellenweise atrophische Muskelfasern und bindegewebige Narben; Regenerationsprozesse sind nicht wahrzunehmen. Die Ursache der Herzveränderungen könnte in der erhöhten Inanspruchnahme des Herzens infolge der durch die Gifte bedingten Zirkulationsstörungen gesucht werden. Diese anatomisch geschädigten Herzen erweisen sich auch funktionell erhöhten Ansprüchen gegenüber als minderwertig.

Am besten studiert sind die **experimentellen Arterienveränderungen nach Applikation von Nebennierenextrakten**, beziehungsweise von **Adrenalin.** Mit diesen wollen wir uns etwas eingehender beschäftigen.

Josué (b) konnte (1902) als Erster zeigen, daß nach wiederholten intravenösen Adrenalininjektionen bei Kaninchen eine „Atheromatose" der Gefäße auftritt. Vorher hatte schon *Jores (b)* durch Verfütterung von Nebennierentabletten Gefäßveränderungen hervorzurufen versucht, jedoch ohne Erfolg.

Die Versuche sind dann an verschiedenen Tieren mit verschiedenen Nebennierenpräparaten, mit dem Adrenalin aus der Nebenniere und synthetisch dargestellten Substanzen, wie dem Methylaminoazetobrenzkatechin

(Sturli) und dem synthetischen Suprarenin und seinen Komponenten l- und d-Suprarenin (nicht veröffentlichte eigene Versuche) ausgeführt worden.

An Hunden haben die Experimente ziemlich differente Resultate ergeben. So erhielten *B. Fischer (a—d)* und *Mori* sowie *Pearce* und *Stanton* negative Resultate, während *Tarantini* und *L. Braun (b)* nach intravenösen Adrenalininjektionen solche Gefäßveränderungen auftreten sahen, wie sie sich auch bei Kaninchen als Anfangserscheinungen einzustellen pflegen. Nach *Loeper, Lissauer (a), v. Hansemann* und *Boveri (a)* werden die Erscheinungen durch reichliche Kalkzufuhr deutlicher und Tiere mit kalkreicher Nahrung (Hase, Pferd, Kuh) disponieren zu diesen Gefäßerkrankungen eher, als Tiere mit kalkarmer Nahrung (Hund, Katze).

Ein sehr zuverlässiges Versuchstier ist das Kaninchen[1]), auf welches sich auch die meisten Angaben beziehen. Es zeigte sich, daß das Auftreten von Gefäßveränderungen zum Teil von der Art der Applikation abhängig ist. Die subkutanen Injektionen waren manchmal von positivem, zumeist von negativem Erfolg. *Külbs* erhielt auch nach intratrachealer Injektion die typische Aortenveränderung, hingegen sah *Fischer* nach intraperitonealen Injektionen keine, *Erb* leichte Aortenveränderungen, desgleichen *d'Amato* nach Einführung von Paraganglin Vassale in den Magen, während *Tarantini* nach dieser Methode nur negative Erfolge verzeichnet.

Die zuverlässigsten Resultate erhält man nach intravenöser Injektion (*Erb, B. Fischer, K. Ziegler, Lissauer, L. Braun, Minorescu, Scheidemantel, v. Korányi, Pearce* und *Stanton*, *v. Rzentkowski, Külbs, Hedinger, Loeb, Loeper, v. Frey* und *Meyer*, *Pic* und *Bonnamour* u. A.). Nur ein Autor, *Kaiserling (a),* ist nicht davon überzeugt, daß die Aortenveränderungen direkt mit dem Adrenalin zusammenhängen. Die Meinung der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Autoren geht dahin, daß es sich bei den Adrenalinversuchen keinesfalls um zufällige Befunde handelt und wir zur Zeit keinen Grund haben, an der Bedeutung dieser Substanz bei der Entstehung der Veränderungen in den Kaninchengefäßen zu zweifeln.

Die Gefäßveränderungen treten schon nach ganz geringen Dosen ein. So fand *L. Braun (a),* daß man schon nach einmaliger Injektion von 0·1 *mg* Adrenalin mehrere verkalkte Herde in der Aorta vorfinden kann und daß man nach wiederholter Injektion von 0·001 *mg* des *Clin*schen Adrenalins, ja selbst von Bruchteilen dieser Quantität am besten in der Lage ist, die Anfänge der Veränderung, den Entstehungsmodus der „Adrenalinsklerose" zu studieren.

Im großen und ganzen kann man sagen, daß die Veränderungen bei älteren Tieren leichter auftreten als bei jüngeren[2]), daß es zweifellos indi-

---

[1]) *O. Klotz (a)* und *Bennecke (a)* meinen, daß der hohe Kalkgehalt des Kaninchenblutes hierbei von großer Bedeutung sei.

[2]) *Josué* meint, daß junge Kaninchen sich dem Adrenalin gegenüber refraktär verhalten. *L. Loeb* und *Githens* bestätigen diese Angabe, wärend *Bennecke* derselben widerspricht.

viduelle Eigentümlichkeiten und Rassenunterschiede[1]) gibt, aber keinen Unterschied des Geschlechtes *(Bennecke)*, daß ferner die Nahrung eine gewisse Rolle spielt[2]) *(v. Korányi)*.

Die Veränderungen sind, falls man mit kleinen Dosen arbeitet, über das ganze Gefäßsystem verteilt *(L. Braun)*. Die meisten Autoren, welche große Dosen verwendet hatten, beschrieben nur Veränderungen der Aorta. Am frühesten und am stärksten scheint immer die Aorta thoracica verändert zu sein, und zwar hauptsächlich in ihrem oberen Abschnitte, seltener und in geringerem Grade wurde auch die Bauchaorta verändert gefunden. Nach *v. Rzentkowski* werden die Abgangsstellen der Äste bevorzugt.

Die makroskopischen Beschreibungen der Autoren stimmen im großen und ganzen mit der ursprünglichen Schilderung von *Josué* überein.

Es entwickeln sich zunächst stippchenförmige, weißliche, bis stecknadelkopfgroße, gekörnte Stellen an der Aorteninnenfläche, welche allmählich zu beetförmigen oder streifigen Plaques zusammenfließen und schon frühzeitig Verkalkung aufweisen (Fig. 128). Schon die stecknadelkopfgroßen Herde zeigen eine dellige, näpfchenartige Form. Schließlich entstehen napfförmige, rundliche oder ovale aneurysmatische Ausbuchtungen, zwischen welchen oftmals derbe, kalkige Leisten bestehen bleiben (Fig. 129). Auch diffuse Verkalkungen kommen vor, sind jedoch im allgemeinen selten.

Die anfänglichen histologischen Veränderungen bestehen in einer serösen Durchtränkung der Media, Wucherung und hypertrophischen Veränderungen der Gefäßmuskulatur, Schädigung der elastischen Elemente der Gefäßwand, vor allem der Lamina elastica interna, mit konsekutiven, wahrscheinlich kompensatorischen Wucherungen dieser Gewebsteile (Fig. 130). Die Schädigung der muskulären Anteile dieser Gefäßwand ist in ihren Anfängen überaus schwer zu qualifizieren. Jedenfalls bestehen schon sehr frühzeitig Auflockerung des Gewebes, Kernveränderungen und Faserverdickungen, welch letztere wohl schon als kompensatorische Veränderungen zu betrachten sind. An den Gefäßen von muskulösem Typus ist jedenfalls die Intimaveränderung, „hyperplastische Intimawucherung", zumeist schon deutlich, wenn die Media nur wenig befallen erscheint. In späterem Verlaufe nimmt die Intimawucherung in beiden Gefäßtypen einen degenerativen Charakter an.

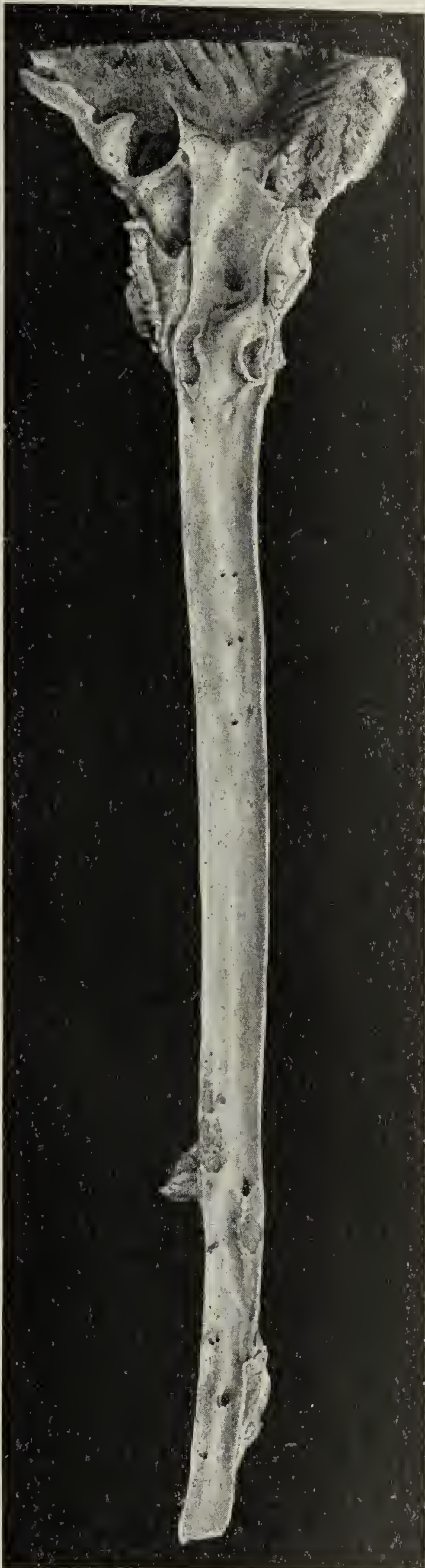
Schließlich kommt es zu einer Nekrose der Muskelzellen (*Erb, Torri, B. Fischer, Hedinger, Lissauer, Külbs, Ziegler, Saltykow* u. A.), herdförmigen Verkalkungen und den verschiedenen Veränderungen an den elastischen Fasern. Die Frage, ob die Muskelveränderung durch eine fettige Degeneration eingeleitet wird, ist verschieden beantwortet worden. In positivem Sinne haben sich *Klotz, Saltykow, Pearce* und *Stanton, Lissauer* und

---

[1]) Feinere Rassen und Albinos besitzen eine geringere Widerstandsfähigkeit *(Bennecke)*.

[2]) Nach *v. Korányi* sind mit Rüben ernährte Kaninchen widerstandsfähiger als mit Hafer gefütterte.

Fig. 128.



Kaninchen-Aorta nach wiederholter intravenöser Injektion kleiner Adrenalindosen. Eigenes Präparat.

Fig. 129.



Kaninchen-Aorta nach wiederholten Adrenalininjektionen. Ausgedehnte Kalkablagerungen und starke aneurysmatische Ausbuchtungen. Eigenes Präparat.

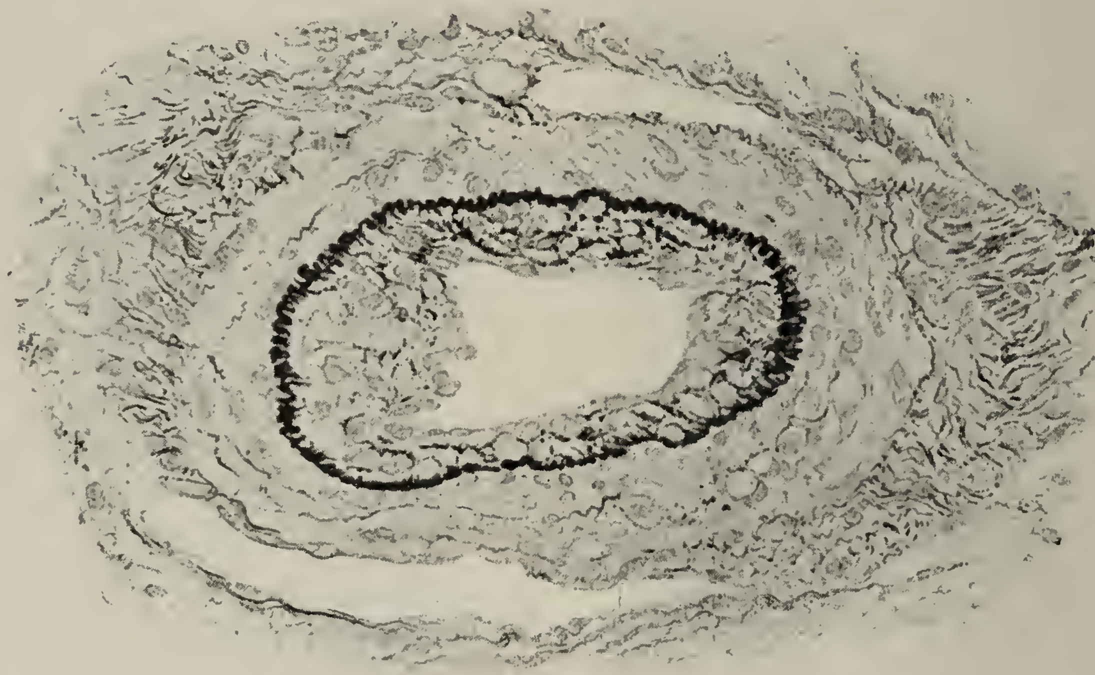
Bennecke geäußert, während *Fischer, D'Amato* und *Flagella* sowie *Scheidemantel* niemals Fett gesehen haben.

Im Bereiche der Herde erscheinen die elastischen Lamellen oft gestreckt, ihr normaler, welliger Lauf schwindet, es treten gekörnte elastische Fasern auf, in weiterem Verlaufe (bei stärkerer Läsion) kann es zur Zerreißung der elastischen Lamellen,

besser gesagt, zur Frakturierung derselben, schließlich zu Zerfall, Zerbröckelung, Aufsplitterung und Schwund kommen (Fig. 130). Auch fettige Degeneration der elastischen Fasern wird beschrieben *(Klotz).*

Verkalkung ist oft schon sehr frühzeitig vorhanden. Nach *Trachtenberg* und *Miesowicz (a)* kommt auch Knorpelbildung vor. Die verkalkten Herde sind anfangs zumeist scharf gegen das gesunde Gewebe abgesetzt. Wo die Media ganz zerstört ist, bildet sich allmählich eine tiefe und fortschreitende Ausbuchtung der Wand, ein Aneurysma aus. Rings um die Mediaherde und um die dort vorhandenen Kalkplatten treten später zellige Wucherungen auf, die als leukozytäre Infiltrationen, Granulationsgewebe, Proliferation von Muskelzellen qualifiziert werden können. Nach eigener Erfahrung *(Biedl* und *Braun)* kommen alle diese Veränderungen vor. Auch Riesenzellen sind zweifellos mit Recht beschrieben worden. Die hypertrophischen Muskelfasern sehen oft, namentlich im Durchschnitte, Knorpelzellen überaus ähnlich. In späteren Stadien des Prozesses tritt Bindegewebsbildung auf *(Ziegler)*, ferner diffuse Sklerose, fibröse Umwandlung der Media *(Scheidemantel, Torri)*, reaktive Entzündung, Mesarteriitis, Endarteriitis *(B. Fischer).*

Fig. 130.



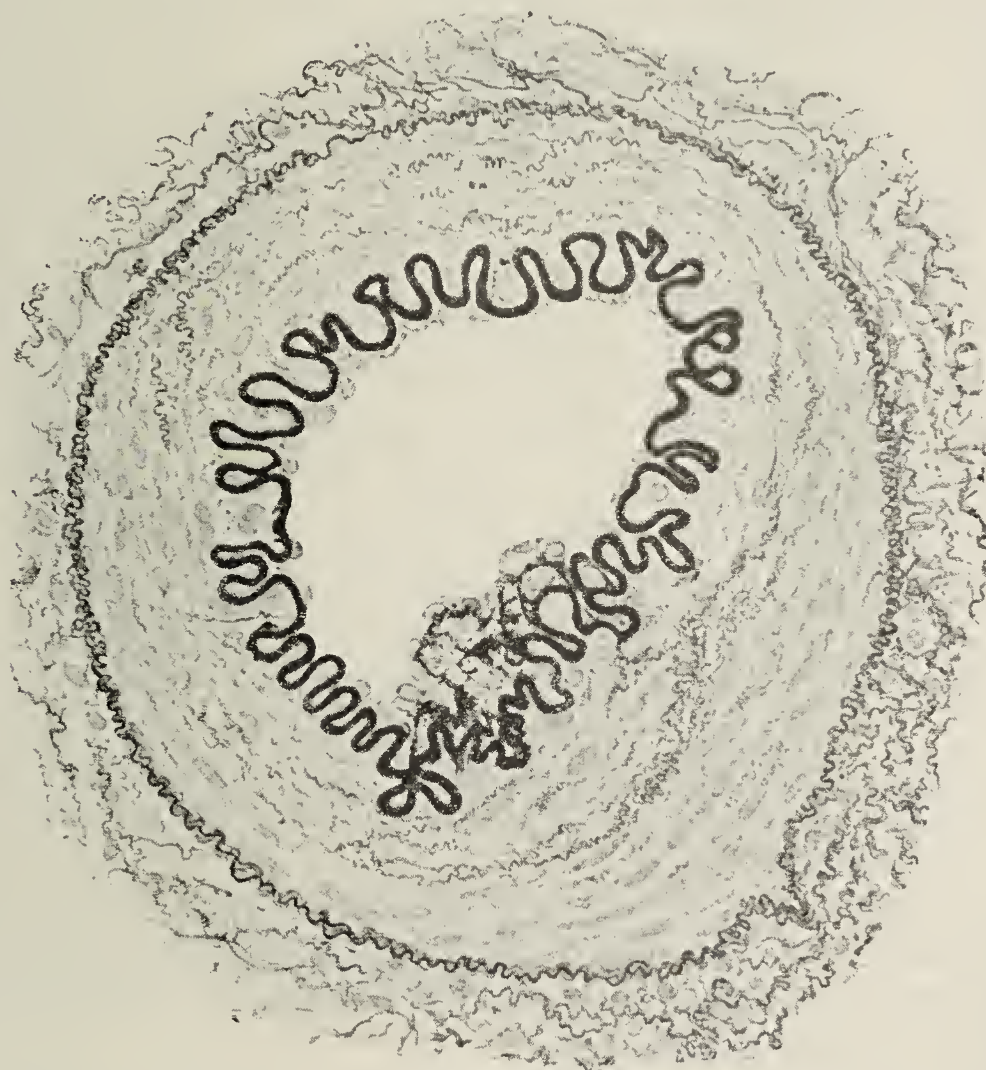
Kleine Arterie aus dem Herzmuskel nach wiederholten Adrenalininjektionen. Nach *L. Braun.* Degenerative Veränderungen der Elastika.

Die Intimaveränderungen bestehen anfänglich in Endothelwucherungen *(Erb, Külbs, Saltykow),* fettiger Degeneration in den vermehrten Endothelien *(Saltykow, Klotz)*, bindegewebiger Verdickung der Intima *(Papadia, Waterman).* Nach *K. Ziegler* hat die Intimawucherung bloß kompensatorische Bedeutung, sie gleicht die Unebenheiten der Innenfläche aus. Dies trifft jedoch zweifellos nur für einen Teil der Fälle zu. In kleineren Gefäßen hat *F. Falk* an den durch den Prozeß ausgebuchteten Partien oft Proliferationsvorgänge der Intima und Wucherungen ihrer Bestandteile gesehen

(Fig. 131). Häufig sieht man Spaltungen der Lamina elastica interna und Auftreten von Kernen (glatter Muskulatur) in der Intima der kleineren Gefäße, wo Mediaveränderungen (Auflockerung) höchst undeutlich oder anscheinend überhaupt nicht zu verzeichnen sind. Stellenweise etablieren sich in den der Adventitia angrenzenden Mediateilen stärkere Bindegewebszüge.

K. Ziegler erklärt das herdweise Auftreten der Erkrankung durch die Beteiligung der Vasa vasorum. In bezug auf die primäre Lokalisation

Fig. 131.



Initiale Veränderungen an einem arteriellen Gefäß der Niere nach wiederholten Injektionen von Adrenalin (0·001 *mg*). Nach *L. Braun*. *Weigert*sche Elastikafärbung. Verdickung der Intima in Form einer höckerigen Vorwölbung in das Lumen.

der Prozesse sind bis auf *Loeper, Papadia* und *Boveri* sämtliche Autoren darüber einig, daß die Mediaveränderung das Wesentliche, die Intimaveränderung das Sekundäre ist. Ob diese Regel auch für die kleinen Gefäße durchgehende Bedeutung besitzt, kann man derzeit noch nicht mit voller Sicherheit sagen. Das zuerst befallene Gewebe ist die Gefäßmuskulatur (*B. Fischer*, *Falk* u. A.). Nach *v. Rzentkowski, Marchand, Scheidemantel; Trachtenberg* jedoch sind die elastischen Anteile der Gefäßwand die Stellen der ersten Lokalisation.

Als pathogenetische Faktoren beim Zustandekommen der Arterienveränderungen kommen die blutdrucksteigernde Wirkung des Adre-

nalins und die toxische Wirkung auf die Gefäßwand, vielleicht eine direkte Beeinflussung der Vasa vasorum in Betracht.

Der Befund ähnlicher Veränderungen in der Pulmonalarterie und in den Venen *(D'Amato)* sowie in den Lymphgefäßen *(Donzello* und *Vito Tardo),* wo die Druckverhältnisse durch das Adrenalin eine wesentliche Änderung kaum erfahren dürften, spricht gegen die ausschließliche pathogenetische Bedeutung der Drucksteigerung. *L. Braun* und nach ihm *Waterman (a)* sahen die gleichen Arterienveränderungen, wenn sie ein Gemisch von Adrenalin und Amylnitrit injizierten und auf diese Weise jedwede Blutdrucksteigerung ausschalteten. Nach *Richon* und *Perrin (c)* verhindert auch die Einatmung großer Dosen von Amylnitrit die Ausbildung der Arterionekrose nicht. Die gleichen Resultate erhielt man bei gleichzeitiger Injektion des Adrenalins mit anderen drucksenkenden Substanzen, so *Boveri* nach Adrenalin plus Opothyreoidin, *Mironescu* nach Adrenalin und Euphthalmin, einer Substanz der Atropingruppe. Neuestens betonen *Bonamour* und *Thevenot (d)*, daß zwischen der vasomotorischen, toxischen und atheromatogenen Wirkung des Adrenalins kein Parallelismus besteht.

B. Fischer konnte nachweisen, daß man mit vielen Substanzen, welche nicht blutdrucksteigernd wirken, bei entsprechender Applikation gleichfalls Gefäßveränderungen herbeiführen kann. Solche Substanzen sind: große Mengen physiologischer Kochsalzlösung, Salz-, Phosphor-, Milchsäure, phosphorsaurer Kalk, Kaliumbromat, Urannitrat, Chloralamid, Phloridzin, Trypsin, Pepsin, Thyreoidin, Mamma siccata. Allerdings läßt sich durch diese Substanzen niemals ein so hoher Grad von Gefäßveränderung erzeugen, als durch Adrenalin. Nach *Philosophow* erzeugen intravenös injizierte Quecksilber-, Blei- und Zinksalze ebenso starke Aortenveränderungen wie das Adrenalin.

Lubarsch (f) sah bei Kaninchen nach Fütterung mit Leber oder Nebennieren des Pferdes, nicht aber nach Pferdefleischfütterung, arterionekrotische Veränderungen mit Kalkeinlagerungen, bei längerem Überleben der Tiere eine auffallende Knochenbrüchigkeit.

Für die toxisch-chemische Wirkung des Adrenalins sprechen ferner die Versuche von *Falk (a)*, dem es gelang, ohne Rücksicht auf die durch Adrenalin bewirkte Blutdrucksteigerung die danach auftretende Gefäßerkrankung zu hemmen oder zu steigern, indem er Substanzen mitinjizierte, die den Blutdruck nicht beeinflussen, sondern nur chemisch wirken konnten.[1]) Nach *Falk* ist die wiederholte vorübergehende Blutdruckstei-

---

[1]) Nach Mitinjektion chemotaktisch wirkender Substanzen, wie abgetöteten Staphylokokkenleibern, Pyocyaneusprotein, Terpentinöl, Aleuronat, Sesamöl wurde die Arterionekrose gehemmt oder gehindert, durch subkutane Injektion von Krotonöl, Gummi-Gutti oder Bakteriengifte enorm gesteigert. *Falk* meinte, daß die Lymphvermehrung für das Ausbleiben der Adrenalinarterionekrose verantwortlich zu machen sei. Nachdem *Biedl* und *Offer* gezeigt hatten, daß lymphagoge Substanzen die glykosurische Wirkung des Adrenalins zu hemmen vermögen, hat dann *Falk (c)* auch nach Injektion von Blutegelextrakt, wobei der Lymphstrom gesteigert war, das Auftreten der Gefäßveränderungen vermißt.

gerung und funktionelle Überlastung der Gefäßmuskulatur für das Zustandekommen der Gefäßnekrose als prädisponierendes und präparatorisches Moment notwendig. „Blutdrucksteigerung allein führt nie zu so schwerer Schädigung der Media, zu diesen regressiven Störungen, vielmehr würde man als Folge einer Mehrleistung an und für sich eine allmähliche Hypertrophie der Wandschichten erwarten.“ In diesem Sinne interpretiert dann *Falk* auch das Resultat der Versuche, in welchen durch wiederholte rein mechanische Blutdrucksteigerung mit Hilfe der Kompression der Bauchaorta und durch gleichzeitige Injektion von Gummi-Gutti oder Krotonöl Gefäßveränderungen auftraten, welche denen der Adrenalin-Arterionekrose vollkommen glichen.

An eine im Körper der mit Adrenalin behandelten Tiere entstandene und im Blutserum enthaltene Giftsubstanz wäre zu denken angesichts der Angabe von *Gouget (c)*, daß auch das Serum von adrenalinbehandelten Kaninchen bei anderen Kaninchen eine Arterienveränderung erzeugt.

Den Einfluß der reinen Drucksteigerung auf die Wandbeschaffenheit der Gefäße habe ich in Gemeinschaft mit *L. Braun* geprüft und gefunden, daß wiederholte Kompressionen der Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterie beim Kaninchen, sowie bei Schafen und Affen Läsionen der Gefäße erzeugen, welche im großen und ganzen jenen Veränderungen analog sind, welche durch Adrenalin hervorgerufen werden können. Auf Grund besonderer Versuchsanordnungen gelangten wir zu der Folgerung, daß nicht die Drucksteigerung allein, sondern die mit der plötzlichen Druckänderung einsetzenden starken Druckschwankungen im Arteriensystem, durch welche die Elastizität der Gefäßwand in besonderer Weise in Anspruch genommen wird, für die Gefäßschädigung verantwortlich zu machen sein dürfte.

Schwere Veränderungen an der Kaninchenaorta nach wiederholter Kompression der Bauchaorta beschrieb auch *W. Henwood Harvey,* während *Klotz* solche nach wiederholter kopfabwärts Suspension von Kaninchen vorfinden konnte.

Durch diese Versuche wird die wichtige Rolle der geänderten hämodynamischen Verhältnisse beim Zustandekommen von Gefäßwandläsionen erwiesen und die Beteiligung dieses Faktors bei der Genese der Adrenalinsklerose wahrscheinlich gemacht. Die Erfahrung, daß andere blutdrucksteigernde Substanzen, wie Digalen, Digitoxin, Strophantin, Chlorbaryum, Ergotin, Nikotin, Formaldehyd ähnliche Gefäßveränderungen hervorrufen können, spricht in dem gleichen Sinne, obwohl hier das Mitwirken chemisch-toxischer Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann.

Trotz der zahlreichen Untersuchungen ist ein abschließendes Urteil über die Pathogenese der Adrenalinsklerose bisher nicht zu geben. Die Drucksteigerung und die Druckschwankung auf der einen Seite und die toxische Schädigung der Gefäßwand auf der anderen Seite dürften hierbei mitkonkurrieren.

In diesem Sinne sprechen auch meine Vergleichsversuche über die Gefäßveränderungen, welche durch l- und d-Suprarenin erzeugt werden können. Sie ergaben, daß nicht nur die blutdrucksteigernde Linkskomponente, sondern auch das wegen seiner relativen Ungiftigkeit in größeren Dosen anwendbare Rechtssuprarenin in Mengen, welche den Blutdruck gar nicht verändern, schwere sklerotische Veränderungen an den Gefäßen hervorrufen. Ein immunisatorischer Effekt einer vorangehenden Behandlung mit subkutan injiziertem Rechtssuprarenin gegenüber späteren intravenösen Injektionen von Linkssuprarenin konnte niemals wahrgenommen werden. Bei den Gefäßalterationen nach d-Suprarenin handelt es sich zweifellos um eine toxische Schädigung mit einer Substanz, deren Affinität zu gewissen Bestandteilen der Gefäßwand durch die früher (pag. 463) erwähnten Versuche von *A. Fröhlich* nahegelegt wird.

Über den Einfluß verschiedener Körperzustände auf das Zustandekommen der Gefäßerkrankung wäre Folgendes zu sagen:

Schwangere Tiere scheinen gegen das Adrenalin weniger empfindlich zu sein *(Loeb* und *Githens, Loeper, Boveri, v. Korányi).* Sicher wird das Auftreten von Veränderungen durch die Schwangerschaft nicht begünstigt, ebensowenig durch Kastration *(Thevenot),* Kachexie *(L. Loeb* und *Githens, Pic* und *Bonnamour)* oder Ermüdung *(Thevenot).* Die Laktation vermindert die Resistenz gegen das Adrenalin *(Pic* und *Bonnamour, Thevenot).* In bezug auf das Verhalten von thyreoidektomierten Tieren sind die Meinungen geteilt. Alles in allem genommen, haben die Versuche über den Einfluß verschiedener Körperveränderungen auf die Entwicklung der Adrenalingefäßerweiterung bis jetzt wesentliche Aufklärungen nicht gebracht.

Die medikamentöse Beeinflußbarkeit der Adrenalingefäßveränderung ist vielfach studiert worden. In erster Reihe wurde das Jod in dieser Richtung geprüft.

v. Korányi fand, daß gleichzeitige Adrenalin-Jodapplikation das Auftreten der Adrenalin-Gefäßveränderungen hemmt. *Boveri* gelangte zu dem gleichen Resultate, *Biland* fand das Gegenteil: Jodkali und Suprarenin zusammen begünstigen das Auftreten der Aortenveränderung. *Hedinger, Loeb* und *Fleisher,* sowie *Kalamkorow* bestätigen die Befunde *Bilands* an der Hand eines sehr großen Materials, während *Klienenberger* eine Veränderung der Adrenalinwirkung durch Jod nicht zu konstatieren vermochte. Die hemmende Wirkung des Jodipins auf die Ausbildung der Adrenalinsklerose beruht auf seinem Gehalte an Sesamöl *(Schrank).* Nach *Mansfeld* soll die gleichzeitige Anwendung von Cholin die Adrenalingefäßveränderungen hintanzuhalten imstande sein.

Aus naheliegenden Gründen haben fast alle Autoren, welche sich mit der Frage der Adrenalingefäßveränderung beschäftigten, auch das Verhältnis dieser Veränderung zur Arteriosklerose des Menschen erwogen und diskutiert.

Die diesbezüglichen Anschauungen der Autoren sind aber recht widersprechend. *Josué, Loeper, Gouget, Gilbert* und *Lion, Boveri, Braun* u. A. identifizieren die beiden Krankheitsbilder mehr oder weniger, während andere wie *Fischer, v. Rzentkowski, Scheidemantel, Hedinger, D'Amato, Lissauer, Loeb, Klotz, Saltykow* u. A. die Verschiedenheit der Veränderungen hervorheben.

Gewisse Analogien, vor allem mit der Mediaverkalkung (der menschlichen Arteriosklerose) werden von vielen (*v. Erb, Biland, Bennecke, Klotz, Marchand, Saltykow* u. A.) ausdrücklich zugegeben.

Nach *Biedl* und *Braun* tritt die Übereinstimmung zwischen den experimentell erzeugten Gefäßveränderungen bei Tieren und der menschlichen Arteriosklerose insbesondere dann hervor, wenn man die Veränderungen in den Anfangsstadien studiert und die sekundären Erscheinungen aus dem Krankheitsbilde wegläßt.

Hier, wie dort scheinen Auflockerungen und degenerative Läsionen die ersten Stufen der Veränderung zu bilden, hier, wie dort folgen mehr oder weniger ausgesprochene Hyperplasien oder Hypertrophien in der Intima und Media, wobei aus der Media junges Gewebe in die Intima hineinwachsen kann. In beiden Fällen gehen die degenerativen und die reparatorischen Erscheinungen — je nach dem Grade der primären Läsion mehr oder weniger gleichlaufend — weiter, in beiden Fällen unterliegt auch das neugebildete Gewebe teilweise der Degeneration.

Als ein wesentliches Merkmal des Beginnes der menschlichen Arteriosklerose wird in der Literatur vielfach die fettige Degeneration angesehen. Es ist zuzugeben, daß wir weder nach Adrenalininjektionen, noch bei der Kompressionsarteriosklerose Bilder einer sichergestellten Verfettung der Intima angetroffen haben. Damit scheint aber eine auffällige Differenz gegeben zu sein gegenüber jenen Bildern, welche von mancher Seite als typisch für die menschliche Arteriosklerose betrachtet werden.

Daß sich die primären, den Hyperplasien, respektive Hypertrophien synchronen oder denselben vorausgehenden anfänglichen Auflockerungen und die degenerativen Erscheinungen an den elastischen und muskulären Elementen bei der menschlichen Arteriosklerose histologisch nicht immer so scharf darstellen lassen, wie bei der experimentellen Arteriosklerose, dürfte seine Erklärung darin finden, daß bei der allmählichen Entwicklung und dem langsam, sich oft über Jahre hinziehenden Verlaufe des Krankheitsprozesses beim Menschen die Zeichen der degenerativen Alteration mehr oder weniger verwischt und durch die ihnen unmittelbar folgenden regenerativen (reparatorischen) Veränderungen verdeckt werden können; bei der Würdigung dieser Differenz ist auch zu bedenken, daß in der Gefäßerkrankung des Menschen, wie sie sich uns im histologischen Bilde darbietet, zweifellos eine Kombination pathologischer Vorgänge mit dem Prozesse des physiologischen Alterns der Gefäße vor uns liegt. Es wird im Einzelfalle nicht leicht zu entscheiden sein, welcher Anteil der Veränderungen auf den Krankheitsprozeß als solchen bezogen werden soll.

Wie sehr die Verschiedenheit der Struktur des Gefäßes das Bild der Arteriosklerose beeinflußt, lehrt der Ausfall unserer Versuche am Affen einerseits, dem Kaninchen andererseits. Wo nämlich die Intima eine primäre, elastisch-muskuläre Schicht enthält, tritt das Wuchern von muskulären Elementen aus der Media in die Intima nicht so scharf in Erscheinung, wie an dem einfacher strukturierten Kaninchengefäße und ferner auch an den peripheren menschlichen Gefäßen (Radialis, Mesenterica); es ist begreiflich, daß an solchen Gefäßen unter Umständen auch eine primäre Beteiligung der Intima leichter und früher zum histologischen Ausdruck kommt. Auch der Unterschied in bezug auf die Intimaverdickung an der Aorta und den kleinen Gefäßen findet in diesen Verhältnissen zumindest einen Teil seiner Erklärung.

Nach einem eingehenden Studium der Gefäßveränderungen bei Kaninchen nach chronischer Verabfolgung drucksteigernder Substanzen (Adrenalin, Digalen, Strophantin) gelangt neuestens auch *C. Otto (b)* zu dem Schlusse, daß die Veränderungen in den tierischen Blutgefäßen, namentlich in den Initialstadien, mit der menschlichen Sklerose gleichwertig und die Differenzen hauptsächlich in dem abweichenden Baue der Gefäße begründet sind.



Tafel I—IV.

Figur 1—9.

Tafel I.

Fig. 1. Äußeres Epithelkörperchen *III* des Kaninchens mit eingeschlossenem Thymusgewebe = *Th*, Bindegewebskapsel = *Bk*, *Epz* = Zellen des Epithelkörpers. Vergrößerung 32:1.

Fig. 2. Akzessorische Epithelkörperchen im lockeren Fettgewebe des Halses des Menschen nach *Pepere*. *Hz* = Hauptzellen, *Oz* = oxyphile Zellen, *Bg* = Blutgefäß.

Fig. 3. Epithelkörperchen des Frosches. Präparat von *Lawrence-Herman*. *Bk* = Bindegewebskapsel, *K* = Kapillaren, *E* = Erythrozyten, *Epz* = Epithelzellen. Vergrößerung 210:1.

Tafel II.

Fig. 4. Strukturbild aus einem Epithelkörperchen des Menschen. *Hz* = Hauptzellen, *Oz* = oxyphile Zellen, *Bg* = Blutgefäß. Vergrößerung 340:1.

Fig. 5. Partie aus einem menschlichen Epithelkörperchen mit Kolloidfollikeln. Vergrößerung 340:1. *F* = follikelähnliche Anordnung, *E* = einfache Zellsäule aus Epithelzellen, *Hz* = Hauptzellen, *Oz* = oxyphile Zellen, *Fz* = Fettzelle, *Bg* = Blutgefäß.

Tafel III.

Fig. 6. Strukturbild eines in die Bauchmuskulatur transplantierten Epithelkörperchens. Partie aus Textfigur 16. *E* = proliferierendes Epithel, *F* = Follikelähnliche Anordnung. *Bg* = Blutgefäß. Vergrößerung 280:1.

Fig. 7. *Hassal*sches Körperchen aus der Tymus eines 7monatlichen Menschenfoetus. *Mz* = hypertrophe Zellen des Markretikulums, *Pz* = periphere Zellen mit Chromatolyse, *Zz* = zentrale Zelle degeneriert, *Kz* = kleine Thymuszellen. Vergrößerung 650:1.

Tafel IV.

Fig. 8. Thymus eines 7monatlichen Menschenfoetus. *R* = Rinde mit Lymphozyten, *M* = Mark, *HK* = *Hassal*sche Körperchen, *Bk* = Bindegewebskapsel, Bs = Bindegewebssepta, *Ven* = Venen. Vergrößerung 14:1.

Fig. 9. Thymus eines 2 Monate alten Kaninchens. Akzidentelle Involution nach Röntgenbestrahlung (5 Stunden Dauer, 40½ Stunden später getötet). Nach *Rudberg*. Vergrößerung za. 40:1. Die Rinde auf Flecken in den Randpartien der Lobuli beschränkt. Nach innen zu an die Rinde angrenzend ein locker gebautes Gebiet, das große leere Retikulummaschen enthält: die von Lymphozyten befreite Rinde. Im Zentrum der Lobuli ein kompakteres Gebiet: das ursprüngliche Mark. Eine Sequesterzyste mit Kernfragmenten. *R* = Rinde, *LfrR* = lymphozytenfreie Rinde, *Ma* = ursprüngliches Mark, *LeM* = leere Retikulummaschen, *Sequ* = Sequesterzyste, *HK* = *Hassal*sche Körperchen, *Ven* = Venen.

Fig. 1.



Fig. 2.

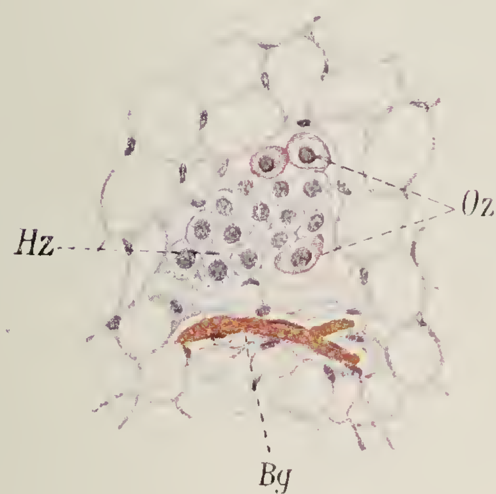
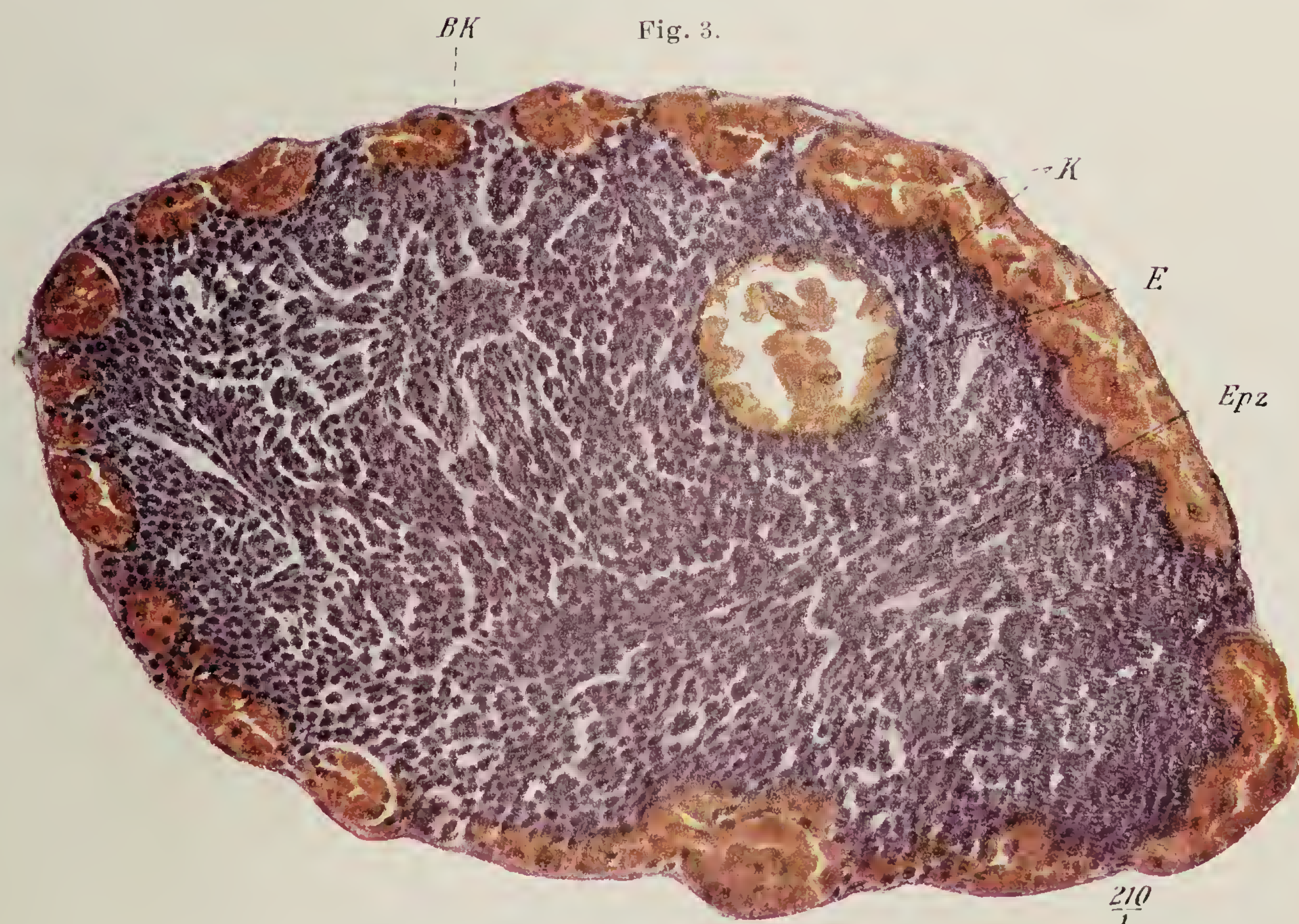


Fig. 3.



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Fig. 4.

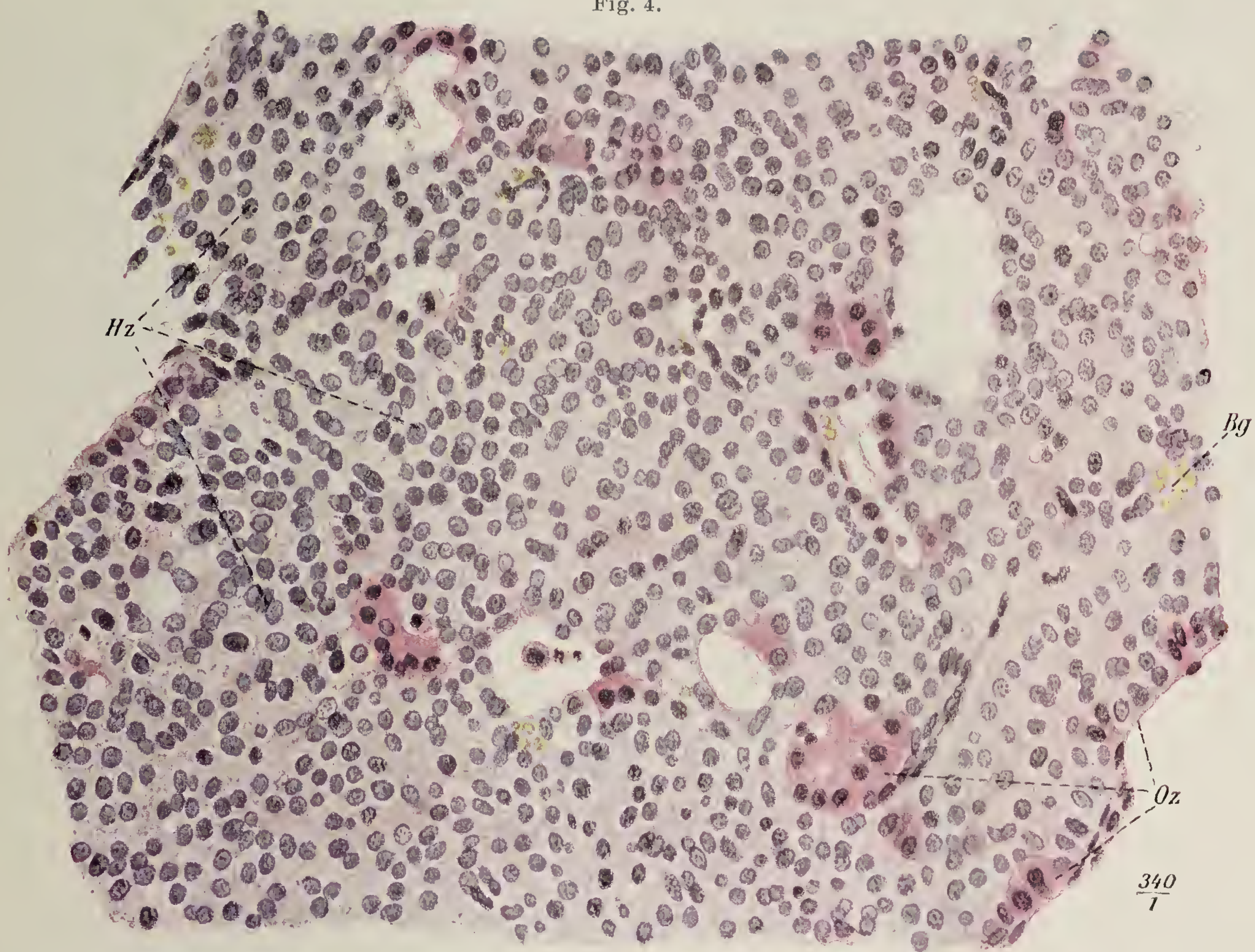
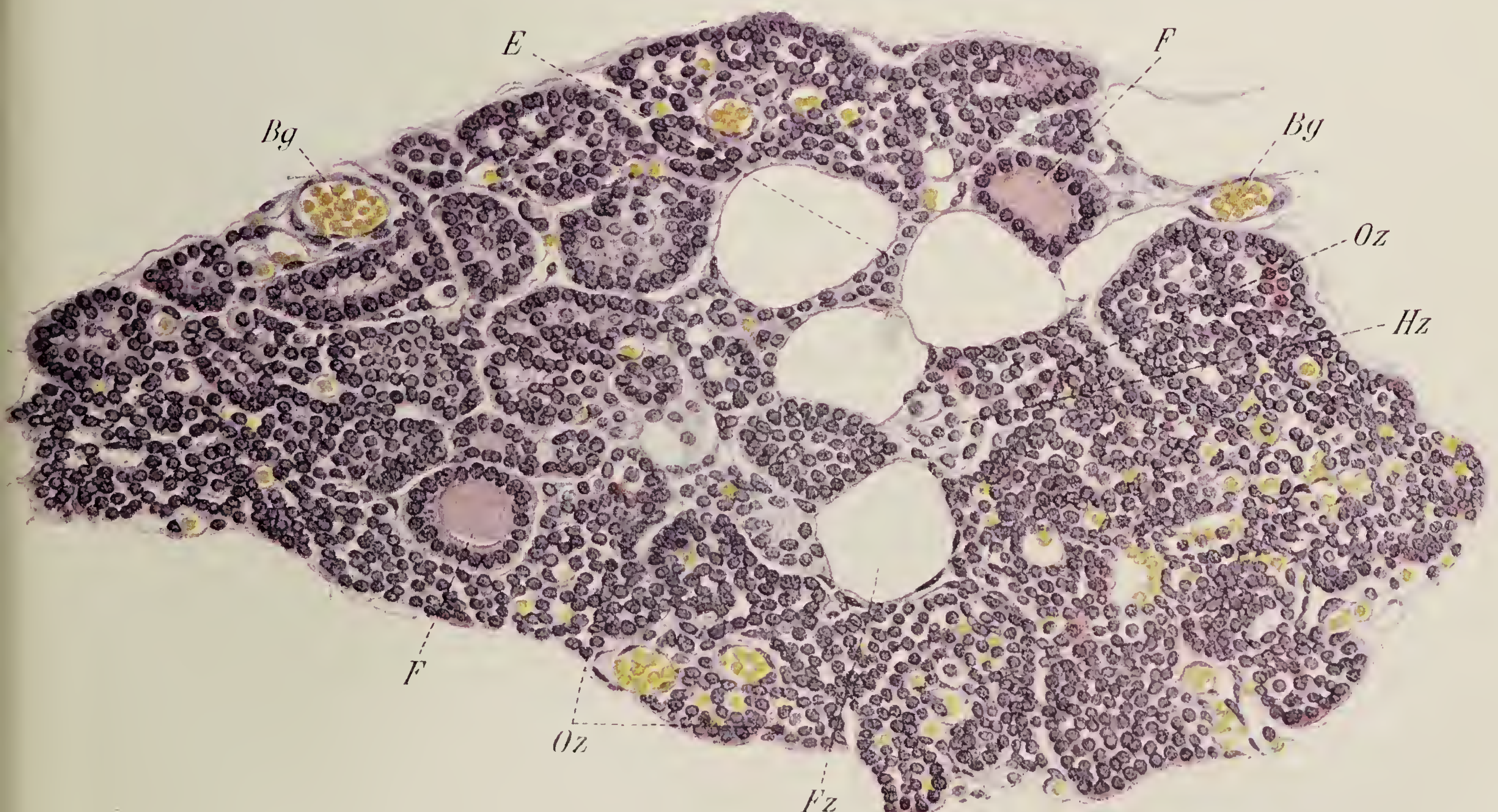


Fig. 5.



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

E
Bg
F

Fig. 6.

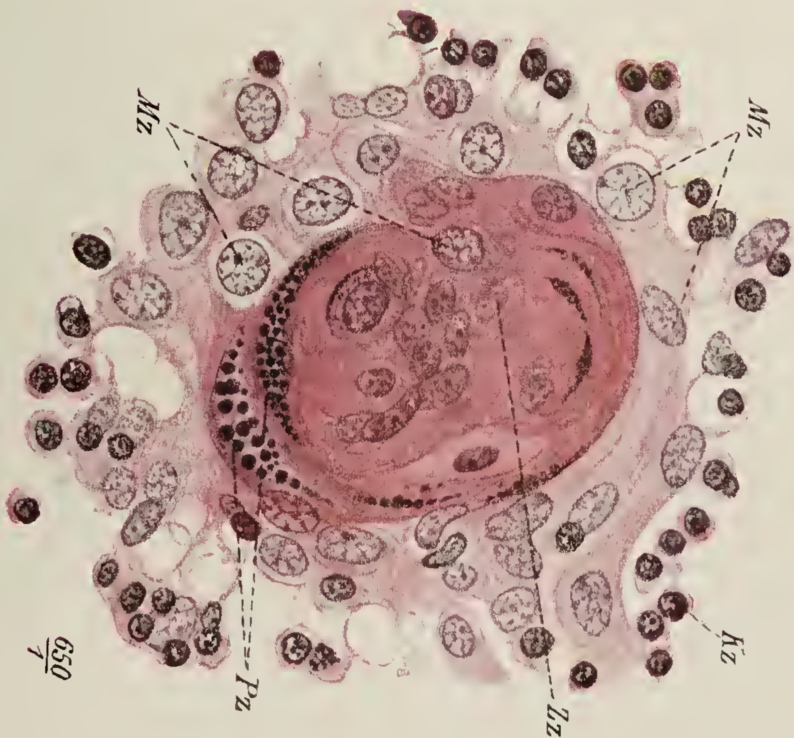


Fig. 7.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Fig. 8.



Fig. 9.

3.

R
R
Le.M.
Sequ
ven
Ma
ven
H.K.
R
Lfr.R.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Tafel V—VIII.

Figur 10—20.

Tafel V.

Fig. 10. Schnitt durch die Nebenniere eines erwachsenen Menschen (Kaliumbichromat-Formol; 1% Wasserblau). Nach *Biedl-Wiesel.* Vergrößerung 67:1, *R* = Rinde, *chr Z* = chromaffine Markzellen.

Fig. 11. Schnitt durch ein sympathisches Nebenorgan des neugeborenen Menschen. Nach *Biedl-Wiesel.* Vergrößerung 67:1. *chr Z* = chromaffine Zellen, *Bs* = Bindegewebsstroma, *Bg* = Blutgefäß.

Fig. 12. Schnitt durch ein Ganglion des Plexus solaris der Katze. Nach *Biedl-Wiesel.* Vergrößerung 67:1. *chr Z* = chromaffine Zellen, *G* = Ganglienzellen, *Bk* = Bindegewebskapsel.

Tafel VI.

Fig. 13. Nebenniere eines jungen Hundes mit einer in das Innere verlagerten Rindenpartie. Vergrößerung 18:1. *Zg* = Zona glomerulosa, *Zga* = Zona glomerulosa der verlagerten Rinde. *Zf* = Zona fasciculata, *M* = Marksubstanz, *Mi* = Marksubstanzinseln in der Rinde, *Bk* = Bindegewebskapsel, *Bg* = Blutgefäß.

Fig. 14. Beizwischenniere vom Kaninchen mit einem anliegenden Paraganglion (?), das in der Nähe der Vena cava gelegen war. Vergrößerung 18:1. *Zg* = Zona glomerulosa, *Zf* = Zona fasciculata, *Pg* = anliegendes Gewebsstück strukturell einem Paraganglion ähnlich, *Bk* = Bindegewebskapsel.

Tafel VII.

Fig. 15. Flachschnitt einer Froschniere mit anliegendem Nebennierengewebe. (Kaliumbichromat-Formol; Giemsa-Romanowsky.) Präparat von *Lawrence-Herman.* Vergrößerung 15:1. *N* = Nierengewebe violett, *I* = Interrenalgewebe blau, *A* = Adrenalgewebe grün, *Bg* = Blutgefäße.

Fig. 16. Partie des früheren Präparates bei der Vergrößerung 140:1. *N* = Nierengewebe violett, *I* = Interrenalgewebe blau, *A* = Adrenalgewebe grün, *Bg* = Blutgefäße, *E* = rote Blutkörperchen, rotbraun mit dunkelblauen Kernen. Eosinophile Zellen hellrot.

Tafel VIII.

Fig. 17—20. Bilder aus hypertrophen Nebennieren des Hundes (*Müller*-Formol), nach *Stoerk* und *v. Haberer.*

Fig. 17. Malloryfärbung (Immersion). Markzellen mit chromierten und unchromierten Granulis.

Fig. 18. Hämalaunfärbung (Immersion). Markzellen teils mit, teils ohne Chromreaktion, in ersteren auch Kernchromierung.

Fig. 19. Hämalauneosinfärbung (Immersion). Chromaffines Sekret in den Markgefäßchen.

Fig. 20. Hämalaunfärbung. Vergrößerung 400:1. Markrindengrenze. *R* = Rinde, *M* = Mark, Zellen und Gefäße chromiert.

Fig. 10.



Fig. 11.

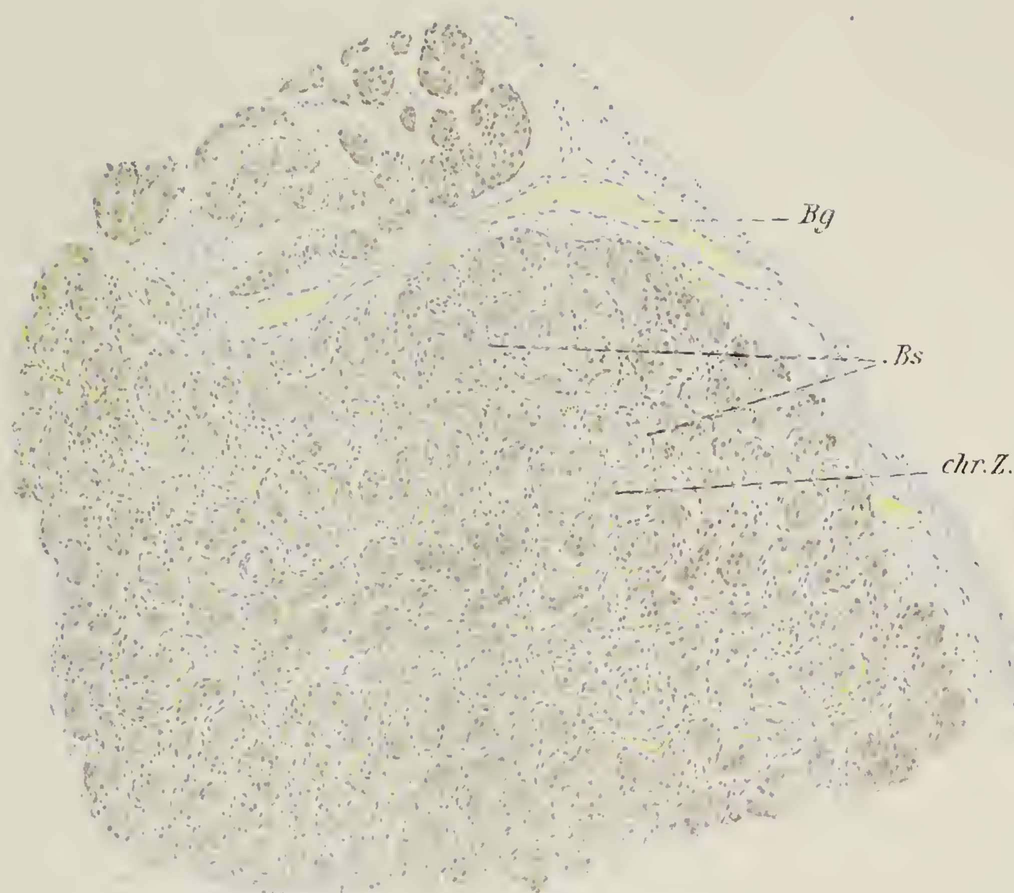
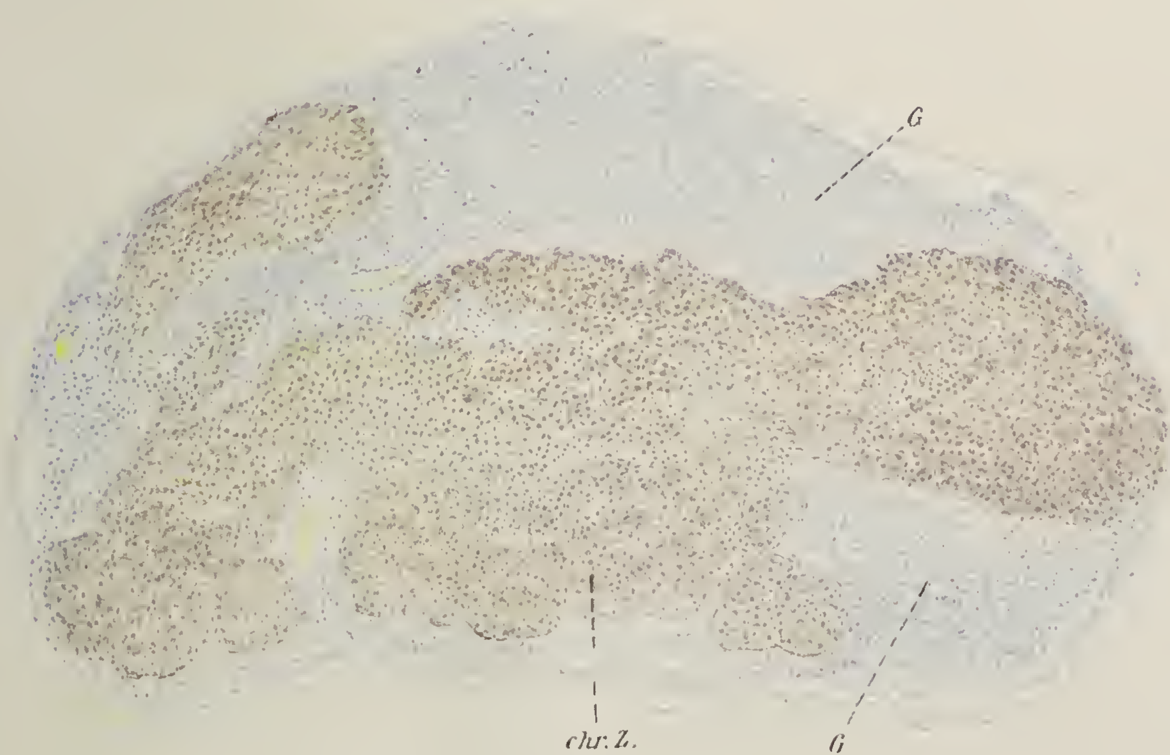


Fig. 12.



erlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Fig. 13.

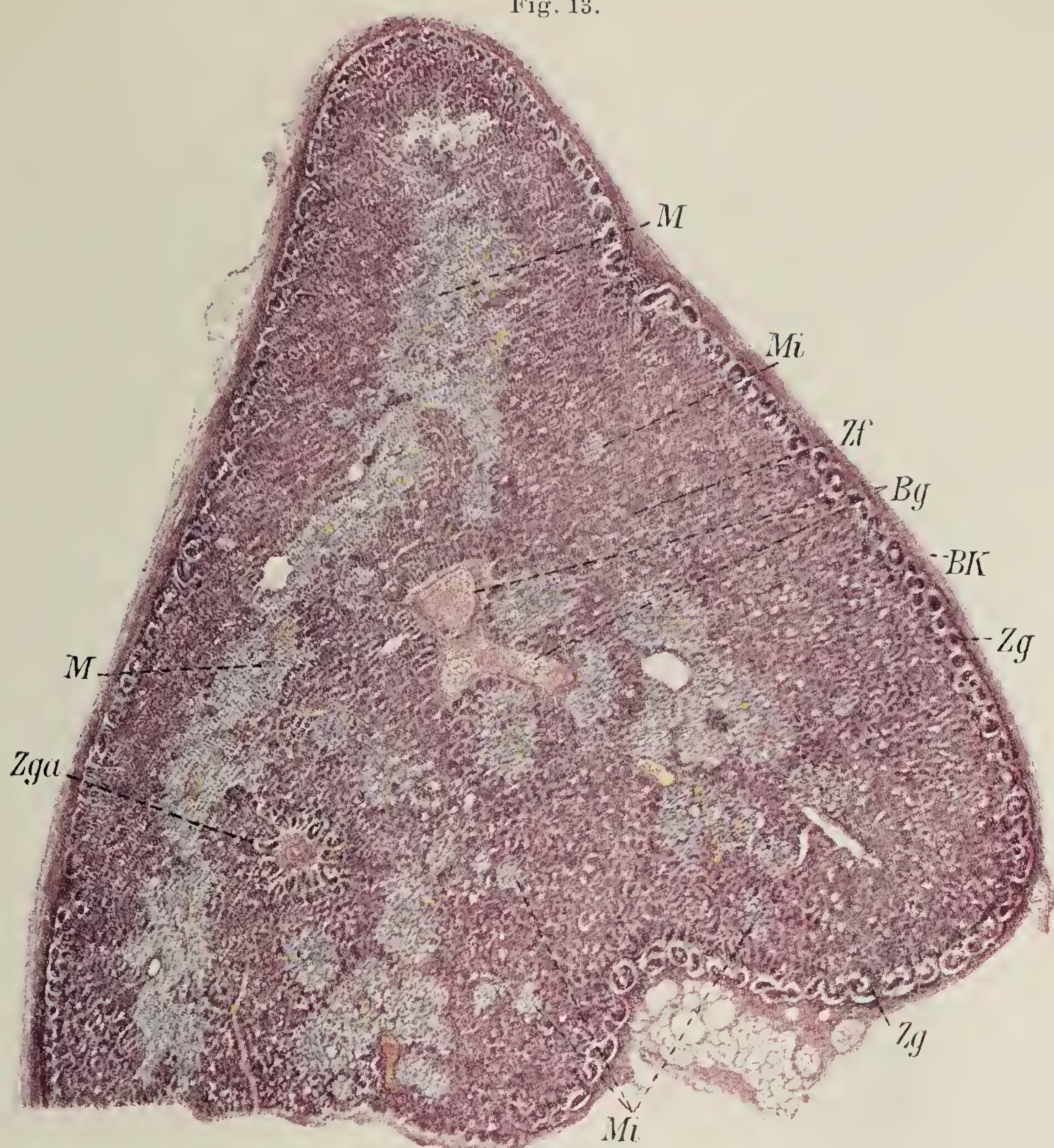
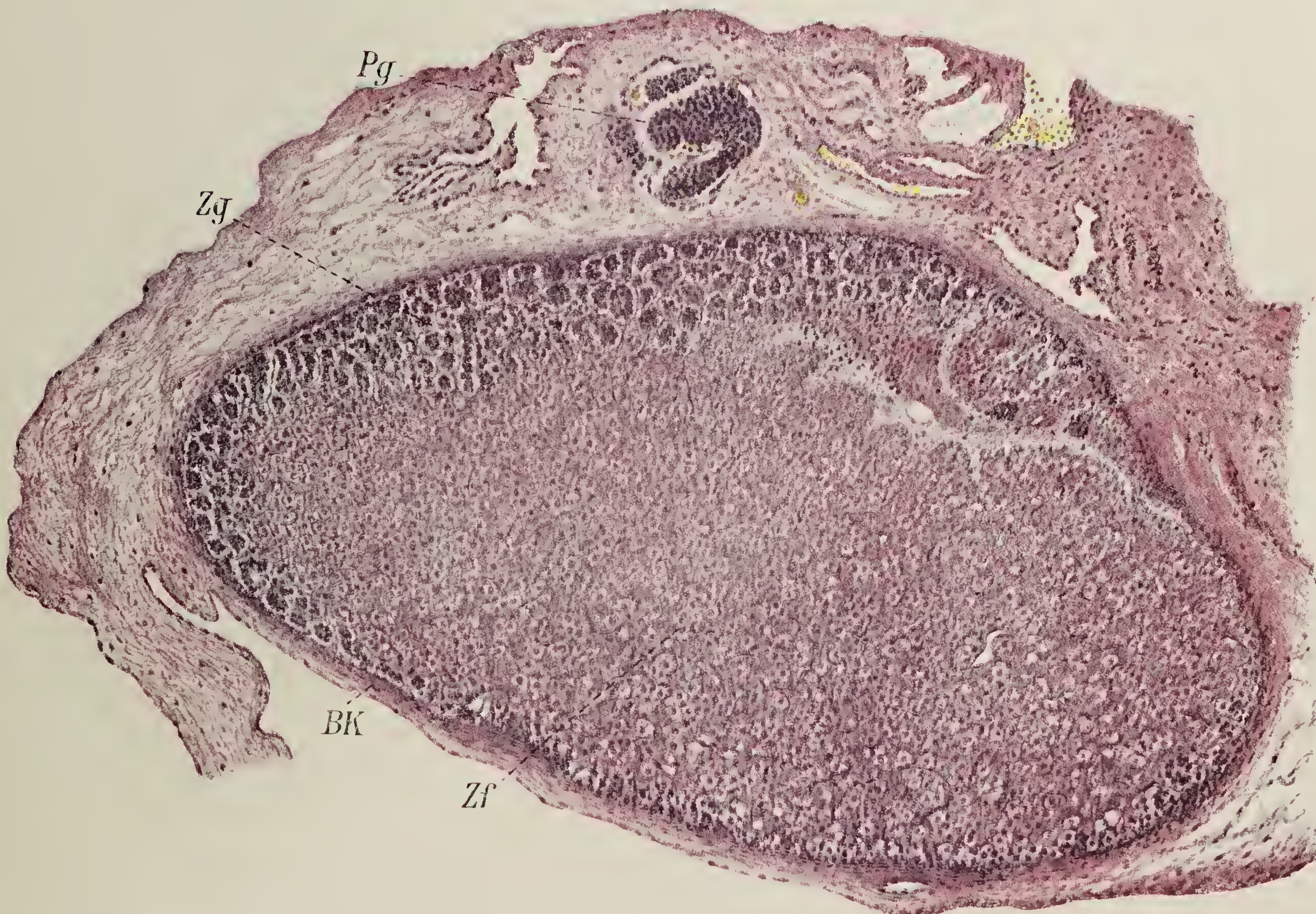


Fig. 14.



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Fig. 15.

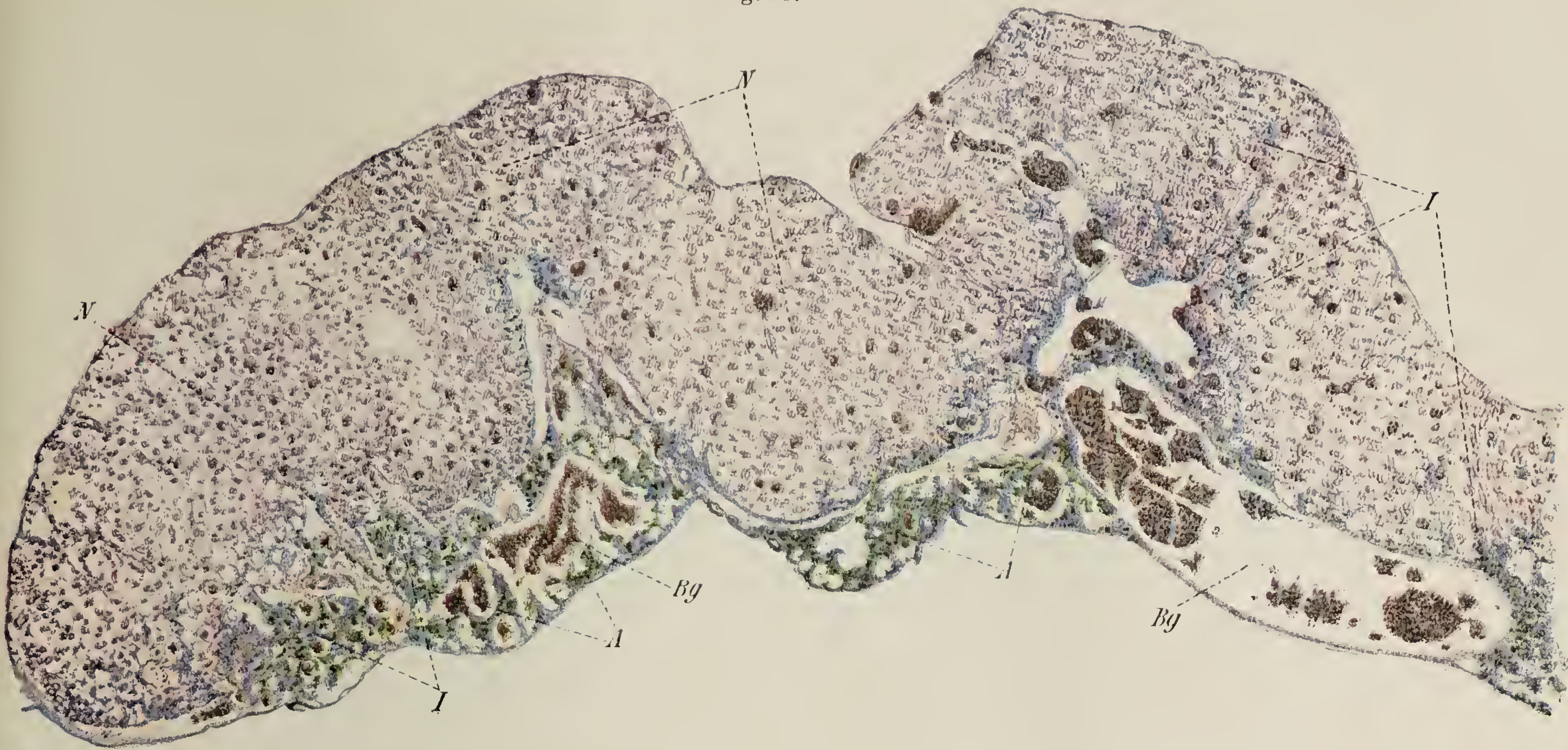


Fig. 16.

Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien.

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.

Fig. 17.

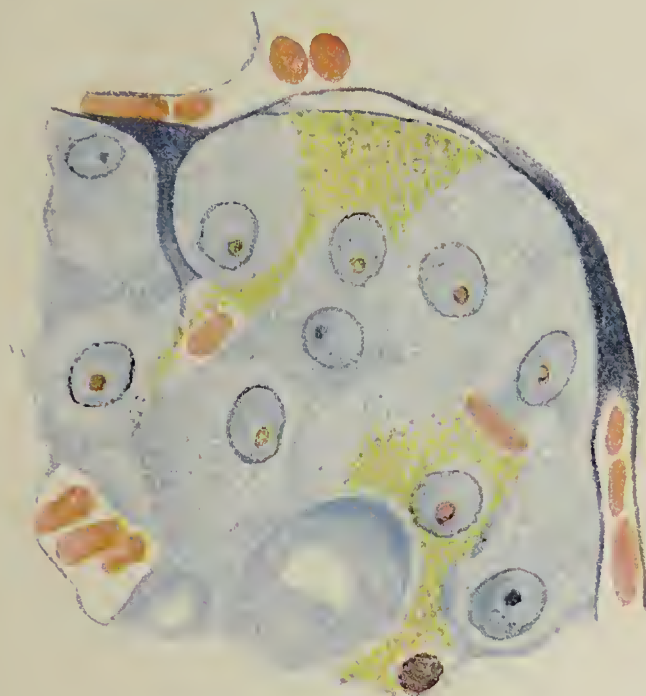


Fig. 18.

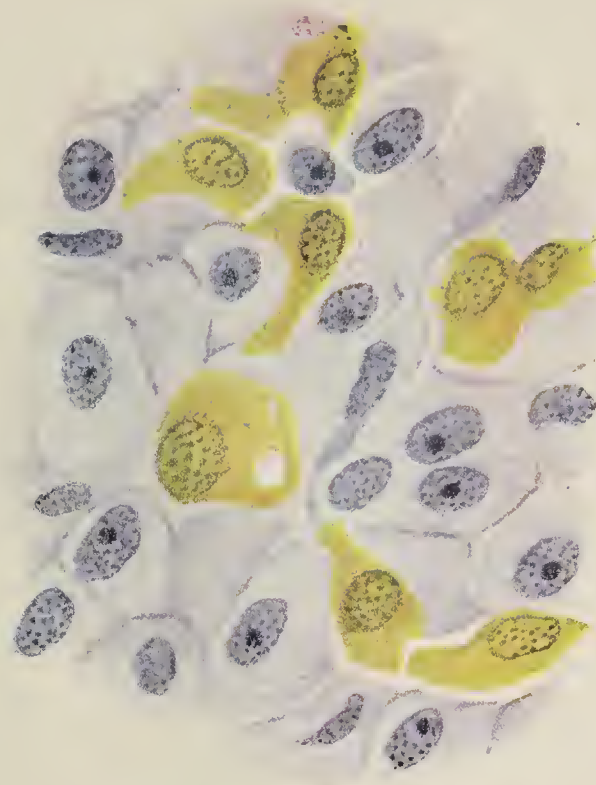


Fig. 19.

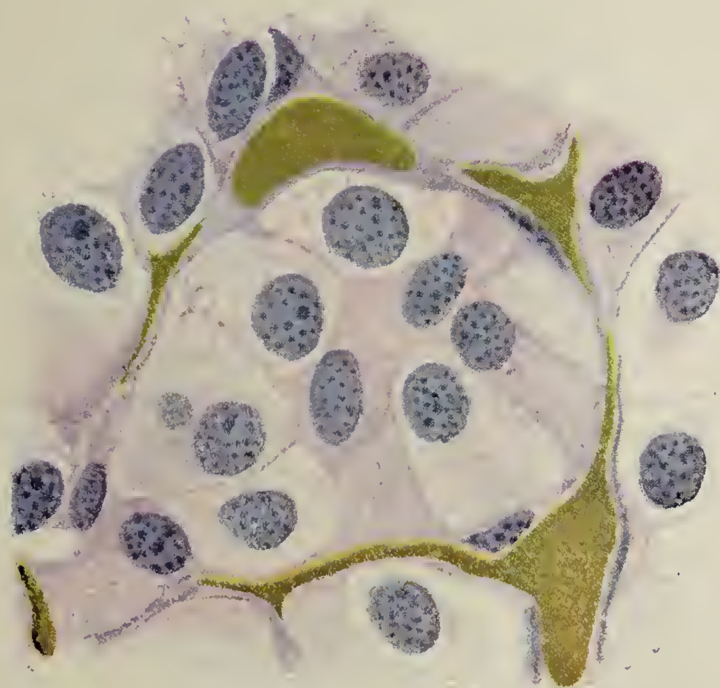
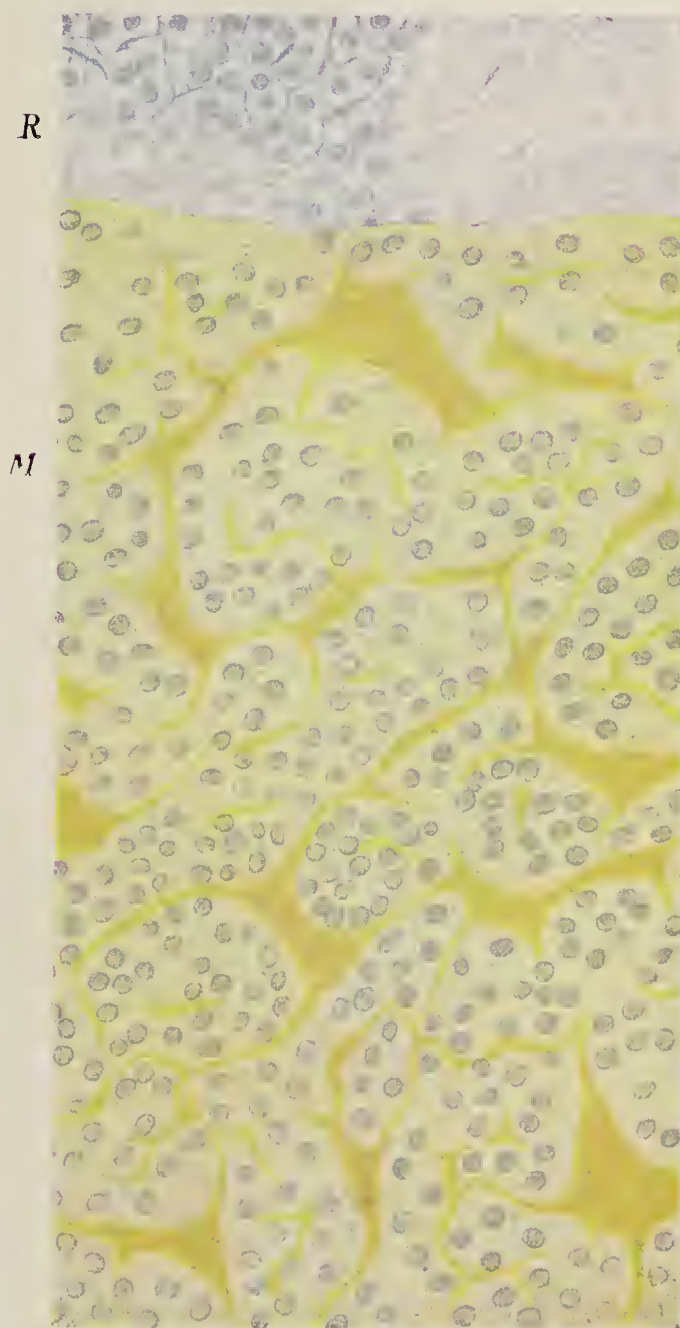


Fig. 20.



Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien.